

# ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

*Unter Mitarbeit von*

E. Bauereisen, Leipzig - M. H. Fischer, Berlin-Dahlem - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle,  
Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Kiel - R. Rigler, Graz - H. Schaefer, Heidelberg -  
F. Scheminzky, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert, Wien - E. Schütz, Münster -  
H. Weber, Heidelberg - K. Wezler, Frankfurt/Main - E. Wöhlisch, Würzburg

*herausgegeben von*

A. W. FORST · B. ROMEIS · R. WAGNER

112. Band · Heft 2



Urban & Schwarzenberg · München und Berlin 1960



## Inhalt

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München*

- Prof. Dr. E. Wetterer, Transistoren als Kathodenwiderstände in Gegentakt- und Differenzverstärkern für elektrobiologische Zwecke. Mit 7 Abbildungen 85

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München*

- Priv.-Doz. Dr. A. Herz, Die Bedeutung der Bahnung für die Wirkung von Scopolamin und ähnlichen Substanzen auf bedingte Reaktionen. Mit 4 Abb. 104

- Dr. Otfried Butenandt, Der Einfluß von Nikotin auf den isolierten Sphinkter Iridis im Vergleich zu entsprechenden Wirkungen von Acetylcholin, Noradrenalin, Hexamethonium und Dihydroergotamin. Mit 9 Abbildungen 113

- Dr. Fr. W. Bremer und Doz. Dr. W. Felix, Über Kreislaufwirkungen von Nikotin. II: Herz- und Kreislaufreaktionen durch Erregung afferenter Strukturen. Mit 2 Abbildungen . . . . . 127

- Doz. Dr. W. Felix, Dr. F. W. Bremer und Dr. I. Krause, Pulsierende Strömung. Mit 5 Abbildungen . . . . . 133

- Priv.-Doz. Dr. M. Reiter, Untersuchungen über den Einfluß von Corticosteron auf die Kontraktionskraft des isolierten Herzmuskels und auf die inotrope Wirkung des g-Strophanthins. Mit 3 Abbildungen . . . . . 151

*Aus der Insulin-Prüfstelle beim Pharmakologischen Institut der Universität München und der Medizinisch-Meteorologischen Beratungsstelle Bad Tölz des Deutschen Wetterdienstes*

- Dr. H. Brezowsky und Dr. S. Hansen, Der Einfluß der Wettervorgänge auf den Blutzuckerspiegel des Kaninchens. Mit 6 Abbildungen . . . . . 156

*Aus der Klinisch-Chemischen Abteilung an der Chirurgischen Klinik der Universität München*

- Prof. Dr. Dr. E. Werle und Dr. I. Trautschold, Colostrokinin und seine Bildung durch Kallikreine. Mit 5 Abbildungen . . . . . 169

---

*Diesem Heft liegt eine Beilage der Fa. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, bei.*

---

**Schriftleitung:** Prof. Dr. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 5 40 84.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 55 40 84, von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstraße 12, Ruf 55 34 87, von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 55 10 34.

**Erscheinungsweise:** Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

**Bezugspreis:** Der Preis beträgt für ständige Bezieher je Heft DM 12.50 und je Band DM 75.—. Einzelpreis des Heftes DM 14.—, Einbanddecken DM 3.— je Band.

**Anzeigen:** Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 15, Pettenkoferstraße 18, erbeten.

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

Urban & Schwarzenberg • München • Berlin 1960 • Printed in Germany

Satz und Druck: Akademische Buchdruckerei F. Straub, München.



*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)*

## **Transistoren als Kathodenwiderstände in Gegentakt- und Differenzverstärkern für elektrobiologische Zwecke\***

*Von E. Wetterer*

Mit 7 Abbildungen

Bei der Registrierung bioelektrischer Spannungen besteht, wie bekannt, die Notwendigkeit, die Differenz der von zwei oder mehr Punkten des biologischen Objekts abgegriffenen Spannungen hoch zu verstärken, während die Störwechselspannung, die von fremden Spannungsquellen, vor allem vom Wechselstromnetz, kapazitiv auf das biologische Objekt übertragen wird und an den Abgriffspunkten mit übereinstimmender Amplitude und Phase wirksam ist, nach Möglichkeit eliminiert werden muß. Da die im Gleichtakt auftretende Störspannung mehr als das Hundertfache der zu messenden Differenzspannung betragen kann, benötigt man Verstärker mit sehr großer Differenzverstärkung und sehr kleiner Gleichtaktverstärkung.

Der historische Gang der Entwicklung solcher Verstärker soll hier nicht besprochen werden. Es sei nur bemerkt, daß nach unbefriedigenden Versuchen, das biologische Objekt abzuschirmen, anfänglich Verstärker benutzt wurden, in denen z. B. die Störspannung zunächst mitverstärkt und dann erst durch eine Umkehrschaltung kompensiert wurde. Diese Anordnungen mußten den heute in Gebrauch befindlichen besseren Schaltungen weichen, in denen bereits in der ersten Stufe eine weitgehende Unterdrückung der Störspannung erreicht wird. Dies geschieht durch sehr starke Gegenkopplung für Gleichtaktspannungen und keine oder geringe Gegenkopplung für Differenzspannungen. Übertreffende Verdienste an dieser Entwicklung hat *J. F. Tönnies*, von dessen Erfindungen hier vor allem die Stufe mit symmetrischem Eingang und unsymmetrischem Ausgang („Differentialverstärker“) <sup>6</sup> mit ihren Modifikationen genannt sei. Wie wichtig die Differenzverstärker auch außerhalb von Biologie und Medizin in der Elektrotechnik geworden sind, geht aus neueren Veröffentlichungen hervor (vgl. *Gass* <sup>1, 2</sup>).

\* Herrn Prof. Dr. Dr. A. W. Forst zum 70. Geburtstag gewidmet.

Die erwähnte sehr starke Gegenkopplung für Gleichtaktspannungen wird bekanntlich mit Hilfe eines gemeinsamen großen Kathodenwiderstandes zweier Verstärkerröhren erreicht, deren Steuergittern die von zwei Stellen des biologischen Objekts abgegriffene Signalspannung samt der Störspannung zugeführt wird. Da sich die miteinander verbundenen Kathoden der Röhren auf einem Potential von etwa  $+2\text{ V}$  bis  $+3\text{ V}$  gegen Erde befinden sollen, könnte man nur einen kleinen, für die beabsichtigte Gegenkopplung bei weitem nicht ausreichenden Kathodenwiderstand verwenden, wenn dieser ein Ohmscher Widerstand wäre, der zwischen den Kathoden und der Erdleitung läge. Daher benutzt man zur Ermöglichung eines großen Kathodenwiderstandes ein stark negatives Hilfspotential ( $-50\text{ V}$  bis  $-300\text{ V}$ ) und verwendet sogar an Stelle eines Ohmschen Widerstandes eine Penthode hohen Innenwiderstandes\*, an deren Steuergitter man noch zusätzlich eine von den Anoden der Eingangsrohren oder von der Kathode der nächsten Stufe bezogene Gegenkopplungsspannung legen kann. So wird, wenn auch mit erhöhtem Aufwand, eine befriedigende Gleichtaktunterdrückung erzielt. Richards<sup>4</sup> konnte auf diese Weise und mit zusätzlichen Abgleichmaßnahmen bei Gegentakstverstärkern das Verhältnis Gegentakst- zu Gleichtaktverstärkung auf 20 000, in besonderen Fällen auf 50 000 bringen. Gass<sup>1</sup> erreichte bei Differenzverstärkern ein Verhältnis von 1 200 bis 20 000. Jedenfalls muß die Gleichtaktverstärkung der ersten Stufe wesentlich kleiner als 1 sein (Einzelheiten s. u.).

In der vorliegenden Arbeit soll gezeigt werden, daß sich dieses Ziel bei weit geringerem Aufwand mit einem npn-Transistor als gemeinsamem Kathodenwiderstand erreichen läßt, wobei kein negatives Hilfspotential erforderlich ist, da der Transistor in geeigneter Schaltung bereits bei einer Betriebsspannung von etwa  $2\text{ V}$  einen differentiellen Widerstand von über  $1\text{ M}\Omega$ , entsprechend demjenigen einer Penthode, aufweisen kann\*\*. Auch eine zusätzliche Gegenkopplungswirkung durch Steuerung am Transistor-Eingang wäre möglich.\*\*\*

Zunächst sei auf den Widerstand des Transistors und auf allgemeine Eigenschaften von Gegentakst- und Differenzverstärkern eingegangen, worauf eigene Versuche mit Transistoren in solchen Verstärkern besprochen werden sollen.

---

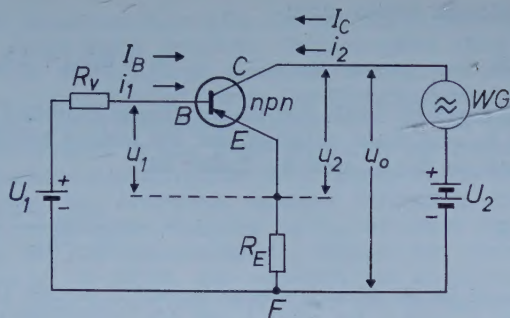
\* Allgemein sind zur Erzeugung hoher differentieller Widerstände Schaltelemente mit Sättigungskennlinie bekannt, außer Penthoden z.B. nicht voll beheizte Röhrendioden oder konstant beleuchtete Photozellen und Photodioden.

\*\* Für einen anderen Zweck benutzte bereits Levy<sup>3</sup> Transistoren in Verbindung mit Verstärkerröhren. Die Transistoren dienten dabei als Außenwiderstände im Anodenstromkreis von Penthoden; da der Emitter am positiven Anschlußpunkt lag, wurden pnp-Transistoren verwendet.

\*\*\* Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen hat mich Herr Prof. Dr. L. Merz, Karlsruhe, freundlicherweise darauf aufmerksam gemacht, daß die Firma SANBORN, Mass./USA, im Gerät „Visette, Modell 300“ bereits einen npn-Transistor in der Kathodenzuleitung der Eingangsstufe verwendete.



Abb. 1. Schaltbild eines npn-Transistors in Emitterschaltung zur Herleitung von Gl. (5). — E, B, C sind Emitter, Basis, Collector. WG = Wechsellspannungsgenerator zur Erzeugung von  $u_o$ .  $R_V$  = Vorwiderstand in der Basiszuleitung.  $R_E$  = Gegenkopplungswiderstand in der Emitterschaltung. Die Pfeile an  $I$  und  $i$  geben die als positiv geltenden Richtungen an. Übrige Erklärung im Text.



### Transistoren als differentielle Widerstände

Ein „differentieller“ Widerstand  $r$  ist definiert als das Verhältnis einer Spannungsänderung  $dU$  zur zugehörigen Stromänderung  $dI$  bzw. als das Verhältnis einer kleinen Wechsellspannung  $u$  zum zugehörigen Wechselstrom  $i$ :

$$(1) \quad r = \frac{dU}{dI} = \frac{u}{i},$$

während ein linearer Ohmscher Widerstand  $R = U/I = u/i$  ist\*.

In Abb. 1 ist ein npn-Transistor in Emitterschaltung und mit Gegenkopplungswiderstand  $R_E$  dargestellt.  $R_E$  hat die doppelte Aufgabe, eine Stabilisierung des Arbeitspunktes bei Temperaturänderungen und eine Erhöhung des differentiellen Ausgangswiderstandes des Transistors zu bewirken. Die beiden Gleichspannungsquellen ( $U_1$  und  $U_2$ ) sind hier für die Betrachtungen nebensächlich. Der Generator WG erzeuge eine Wechsellspannung  $u_o$  zwischen Collector und Fußpunkt F, durch die der Wechselstrom  $i_2$  hervorgerufen wird. So ergibt sich der hier interessierende Ausgangswiderstand  $r_o$  zwischen Collector und Fußpunkt als

$$(2) \quad r_o = \frac{u_o}{i_2} = R_E + \frac{u_2}{i_2}.$$

Für die weiteren Betrachtungen werden die vier Parameter der Vierpol-Ersatzschaltung [vgl. Roscher<sup>5</sup>] benötigt, die folgendermaßen definiert sind\*\*:

$h_{11} = \frac{u_1}{i_1}$  = Eingangswiderstand [ $\Omega$ ] bei „kurzgeschlossenem Ausgang“, d. h. wenn äußerer differentieller Widerstand im Ausgangsstromkreis Null ist.

$h_{12} = \frac{u_1}{u_2}$  = Spannungsrückwirkung vom Ausgang auf den Eingang bei „offenem Eingang“, d. h. wenn äußerer differentieller Widerstand im Eingangsstromkreis unendlich groß ist.

$h_{21} = \frac{i_2}{i_1}$  = Stromverstärkung bei kurzgeschlossenem Ausgang.

$h_{22} = \frac{i_2}{u_2}$  = Ausgangsleitwert [ $1/\Omega = S$ ] bei offenem Eingang.

\* Wie üblich, werden für Wechselgrößen kleine Buchstaben, für Gleichgrößen große Buchstaben gebraucht.

\*\* Die  $h$ -Parameter sind den für Verstärkerröhren geltenden Größen  $S$ ,  $R_i$  usw. vergleichbar und haben wie diese die Bedeutung von partiellen Differentialquotienten. — Da hier nur die Emitterschaltung behandelt wird, sind die zur Unterscheidung von anderen Schaltungen üblichen Zusatzzeichen an  $h$  weggelassen.

Hieraus erhält man:

$$(3) \quad i_2 = u_2 h_{22} + i_1 h_{21}$$

$i_1$  entsteht durch die Rückwirkungsspannung  $u_2 h_{12}$  und den Spannungsabfall  $i_2 R_E$  und fließt entgegen der als positiv geltenden Richtung durch die Widerstände  $R_V$ ,  $h_{11}$  und  $R_E$ . Daher ist:

$$(4) \quad i_1 = - \frac{u_2 h_{12} + i_2 R_E}{R_V + h_{11} + R_E}.$$

Laut Gl. (3) wirkt  $i_1$  wegen  $h_{21}$  auf  $i_2$  zurück. Da  $i_1$  negativ, d. h. in Gegenphase zu  $u_2$  und  $i_2$  ist, wird  $i_2$  um  $i_1 h_{21}$  vermindert, was die gewünschte Erhöhung von  $r_o$  ausmacht. Im ganzen ergibt sich nach Zusammenfassung von Gl. (3) und (4) und Eliminierung von  $i_1$  der gesuchte Widerstand  $r_o$ :

$$(5) \quad r_o = R_E + \frac{R_V + h_{11} + R_E(h_{21} + 1)}{h_{22}(R_V + h_{11} + R_E) - h_{12}h_{21}},$$

worin der einzeln stehende Summand  $R_E$  meist vernachlässigt werden kann.

An inländischen npn-Transistoren stehen für den hier in Betracht kommenden Zweck die Germanium-Flächentransistoren TF 70, TF 71, TF 72 (bzw. deren Nachfolgetypen) von Siemens u. Halske zur Verfügung. Für den TF 70 in Emitterschaltung werden (für  $I_C = 1 \text{ mA}$ ,  $U_{CE} = 5 \text{ V}$ ) folgende Durchschnitsdaten genannt:  $h_{11} = 400 \Omega$ ;  $h_{12} = 10^{-4}$ ;  $h_{21} = 10$ ;  $h_{22} = 5 \mu\text{S}$ , d. h.  $1/h_{22} = 0,2 \text{ M}\Omega$ . Die obere Grenzfrequenz von  $h_{21}$  liegt über 30 kHz. Nach Gl. (5) errechnen sich für verschiedene Werte von  $R_E$  und  $R_V$  die in Tabelle 1 aufgeführten Größen von  $r_o$ .

Tabelle 1

Beispiele errechneter  $r_o$ -Werte nach Gl. (5) für TF 70

$R_E[\Omega]$	$R_V[\Omega]$	$r_o[\text{M}\Omega]$
1000	0	1,90
1000	200	1,66
500	0	1,68
500	200	1,35
200	0	1,30
200	200	0,93
0	0	0,40
0	$\infty$	0,20 ( $= 1/h_{22}$ )

Zur Erzielung eines großen  $r_o$  soll, wie zu erwarten,  $R_E$  möglichst groß und  $R_V$  klein gewählt werden. Ein Spannungsteiler, mit dem die Basisgleichspannung eingestellt wird, soll also niederohmig sein, oder es soll, falls andere Gründe nicht entgegenstehen, durch einen Kondensator genügender Kapazität ein geringer Wechselstromwiderstand zwischen Basis und Fußpunkt hergestellt werden.

Da die  $r_o$ -Werte von Tabelle 1 nur für einen bestimmten Arbeitspunkt und für sehr kleine Wechselgrößen gelten, wurden eigene Messungen an npn-Transistoren zur Feststellung derjenigen  $r_o$ -Werte durchgeführt, die bei der hier interessierenden Größe von  $u_o$  praktisch erreichbar sind. Die Meßschaltung war ähnlich wie die Schaltung von Abb. 1 aufgebaut, jedoch mit dem Unterschied, daß zwischen Punkt F und Erde ein Meßwiderstand  $R_M$  (0,5 bis  $2 \text{ k}\Omega$ ) gelegt und der Minuspol von  $U_2$  nicht mit F, sondern mit Erde verbunden



wurde. So ergab sich an  $R_M$  eine Spannung  $u_M = i_2 R_M$ , die mit einem Röhrenvoltmeter und unter Kontrolle durch einen geeichten Oszillographen (DISA 51 B 00, empfindlichster Meßbereich  $0,25 \text{ mV}_{\text{SS}}/\text{cm}$ ) gemessen wurde und zur Bestimmung von  $i_2$  diente, so daß  $r_o$  berechenbar wurde. Die Gleichspannungen  $U_1$  und  $U_2$  waren fein einstellbar; der Potentiometerabgriff für  $U_1$  war mit Punkt F, derjenige für  $U_2$  mit Erde durch je eine große Kapazität verbunden; es war also  $R_V = 0$ . Der Wechselspannungsgenerator WG wurde durch den Siemens-Meßoszillator „Rel 3W 38b“ mit erdfreiem Ausgang dargestellt. Die Spannung  $u_o$  betrug aus später ersichtlichen Gründen  $0,3 V_{\text{eff}}$  bei einer Frequenz von 250 Hz. Die Messung der Gleichspannung  $U_{CE}$  erfolgte mit einem besonders hochohmigen Instrument ( $3 \cdot 10^5 \Omega$ ), das während der  $r_o$ -Bestimmung entfernt war.  $R_E$  wurde jeweils so gewählt, daß daran ein Spannungsabfall von 1 V auftrat.  $U_{CE}$  betrug 1,2 bis 2,5 V, so daß auch während der negativen Scheitelwerte von  $u_o$  niemals die sog. Kniespannung erreicht wurde, bei deren Unterschreitung  $h_{22}$  steil ansteigt. Es wurden jeweils die Werte bei 4 verschiedenen Collectorgleichströmen ( $I_C = 1 \text{ mA}$ ,  $2 \text{ mA}$ ,  $5 \text{ mA}$ ,  $10 \text{ mA}$ ) bestimmt. Die Resultate dieser Messungen finden sich in Tabelle 2, aus der hervorgeht, daß sich bei Gleichströmen bis  $2 \text{ mA}$  tatsächlich  $r_o$ -Werte von über 1 bis etwa  $2 M\Omega$  erreichen lassen.

Tabelle 2

**Meßwerte für Ausgangswiderstand  $r_o$  [ $M\Omega$ ] von drei Transistoren TF 70, einem TF 71 und zwei TF 72 bei verschiedenen Arbeitspunkten**

In allen Fällen ist  $u_o = 0,3 V_{\text{eff}}$  bei 250 Hz;  $R_V = 0$ .

$I_C$	1 mA	2 mA	5 mA	10 mA
$U_{CE}$	1,2 V	1,2 V	2,0 V	2,5 V
$R_E$	1 k $\Omega$	500 $\Omega$	200 $\Omega$	100 $\Omega$
TF 70 (a)	2,2 M $\Omega$	1,7 M $\Omega$	1,0 M $\Omega$	0,4 M $\Omega$
TF 70 (b)	1,9	1,6	1,0	0,5
TF 70 (c)	2,4	1,9	1,6	0,8
TF 71	1,1	0,9	0,8	0,5
TF 72 (a)	2,8	1,9	1,2	0,6
TF 72 (b)	2,1	1,3	0,7	0,3

### Der Gentaktverstärker mit symmetrischem Ein- und Ausgang

Die grundsätzliche Schaltung einer symmetrisch aufgebauten Gentaktstufe ist in Abb. 2 dargestellt. Bei Steuerung im Gentakt ist zwischen den Steuergittern die zu verstärkende Signalwechselspannung als Differenz  $\Delta u_g$  wirksam;  $u_{g1}$  und  $u_{g2}$  sind die an beiden Gittern gegen Erde herrschenden, zu einander gegenphasigen Spannungen. Bei symmetrischer Steuerung ist  $u_{g1} = -u_{g2} = \Delta u_g/2$ . Die verstärkten Spannungen an den beiden Anoden sind ebenfalls zueinander gegenphasig, so daß zwischen den Anoden die Ausgangs-Differenzspannung  $\Delta u_a$  entsteht. Die Gentaktverstärkung des Eingangssignals ist demnach

$$(6) \quad V_{gg} = \frac{\Delta u_a}{\Delta u_g} = \frac{u_{a1} - u_{a2}}{u_{g1} - u_{g2}}.$$

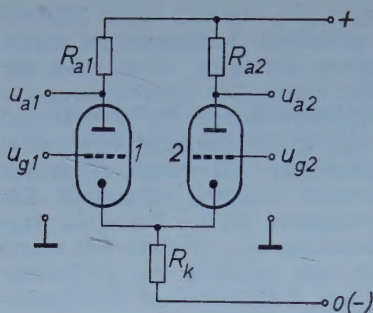


Abb. 2. Grundsätzliche Schaltung einer Gegentaktverstärkerstufe mit symmetrischem Ein- und Ausgang.

Besteht hinreichende Übereinstimmung der beiden Stufenhälften, so ändert sich  $\Delta u_a$  praktisch nicht, wenn  $\Delta u_g$  auf die beiden Steuergitter unsymmetrisch verteilt oder im Extremfall einem der beiden Gitter allein zugeführt wird. Ist noch  $\mu R_k \gg R_i + R_a$  (s. u.), so sind sogar  $u_{a1}$  und  $u_{a2}$  selbst praktisch unabhängig von der Symmetrie oder Unsymmetrie der Eingangsspannung.

Werden die beiden Steuergitter gemeinsam mit gleicher Amplitude und Phase, d. h. im Gleichtakt gesteuert, so ist  $u_{g1} = u_{g2} = u_{g(gl)}$ , und es ist nun zweierlei zu beachten: Erstens ist an beiden Anoden eine gemeinsame, also im Gleichtakt auftretende Wechsellspannung  $u_{a(gl)}$  vorhanden, und zweitens macht sich, da immer eine gewisse Verschiedenheit der Röhreneigenschaften besteht, eine trotz der Gleichtaktsteuerung unvermeidliche Spannungsdifferenz  $\Delta u_a$  zwischen den Anoden geltend. Beide Wirkungen setzen sich additiv zusammen, so daß die resultierende Spannung der einen Anode  $u_{a(gl)} + \Delta u_a/2$ , die der anderen Anode  $u_{a(gl)} - \Delta u_a/2$  beträgt. Die erstgenannte Wirkung soll hier gekennzeichnet werden als unerwünschte Gleichtakt-Gleichtakt-Verstärkung

$$(7) \quad V_{gl} = \frac{u_{a(gl)}}{u_{g(gl)}},$$

die zweitgenannte Wirkung als unerwünschte Gleichtakt-Gegentakt-Verstärkung

$$(8) \quad V'_{gl} = \frac{\Delta u_a}{u_{g(gl)}} = \frac{u_{a1} - u_{a2}}{u_{g(gl)}}.$$

Es ist klar, daß die Nutzverstärkung  $V_{gg}$  möglichst groß sein soll gegenüber den beiden unerwünschten Verstärkungen, von denen besonders  $V'_{gl}$  nachteilig ist. Denn eine am Ausgang einer Gegentaktstufe auftretende „falsche“ Gegentaktspannung  $\Delta u_a$  nach Gl. (8) täuscht eine am Eingang nicht vorhandene Signalspannung  $\Delta u_g$  vor und wird in den folgenden Gegentaktstufen weiterverstärkt, während eine gemeinsame Anodenwechselspannung  $u_{a(gl)}$  nach Gl. (7) in den folgenden Gegentaktstufen weiter vermindert wird, wenn nur  $V_{gl}$  jeder Stufe hinreichend kleiner als 1 ist. Bei einem ausschließlich aus Gegentaktstufen aufgebauten Verstärker, wie er in Biologie und Medizin oft verwendet wird, ist daher vor allem



auf Erreichung eines möglichst minimalen Wertes von  $V'_{gl}$  zu achten; praktisch ist dann auch  $V_{gl}$  klein genug.

Eine Gegentaktstufe nach Abb. 2 kann aber auch dazu dienen, die Spannung von nur einer der beiden Anoden unmittelbar als verstärkte (halbe) Differenzspannung abzunehmen (s. nächster Abschnitt). Gass<sup>1</sup> bezieht seine Überlegungen auf diesen Verwendungszweck. Dann muß allerdings  $V_{gl}$  besonders klein sein, und eine symmetrisch aufgebaute Stufe ist dann ungünstiger als eine unsymmetrisch aufgebaute. Diese Bewertung gilt aber nicht für ausschließlich aus Gegentaktstufen bestehende Verstärker, bei denen auch noch der an den Ausgang der letzten Stufe angeschlossene Registrierer (Kathodenstrahloszillograph, Meßschleife, Direktschreiber usw.) im Gegentakt betätigt wird, so daß die eigentliche Differenzbildung erst im Registrierer selbst erfolgt. Solche Anordnungen dürften für die Gleichtaktunterdrückung sehr gute Voraussetzungen bieten. So hebt auch Gass mit Recht die Verbesserung der von ihm untersuchten Anordnung durch zwei aufeinanderfolgende Gegentaktstufen hervor, wobei die Differenzspannung erst von einer Anode der zweiten Stufe abgenommen wird.

Das relative Maß an Unterdrückung unerwünschter Gleichtaktwirkungen wird auch als „Güte“  $G$  bezeichnet<sup>1</sup>. Nach obigem dürfte es sich empfehlen, für Gegentaktverstärker zwei Arten von „Güte“ zu definieren: Unterdrückung von  $u_{a(gl)}$  nach Gl. (7) und von  $\Delta u_a$  nach Gl. (8). So ergibt sich:

$$(9) \quad G_{gg} = \frac{V_{gg}}{V_{gl}} \text{ und}$$

$$(10) \quad G_{gg} = \frac{V_{gg}}{V'_{gl}}.$$

Die Berechnung der Verstärkungen und Güten sei hier für Trioden kurz wiedergegeben. Nach bekannten Beziehungen gilt für die Röhre 1 (Abb. 2):

$$(11) \quad i_{a1} = S_1 (u_{g1} - u_k) + (u_{a1} - u_k)/R_{i1}.$$

Hierin sind:

$$u_k = R_k (i_{a1} + i_{a2})$$

$$u_{a1} = -R_{a1} \cdot i_{a1}$$

$$S_1 \cdot R_{i1} = \mu_1$$

$i_{a1}$  = Anodenwechselstrom.  $u_{g1}$ ,  $u_{a1}$ ,  $u_k$  = Wechselspannungen an Gitter, Anode, Kathode gegen Erde.  $S_1$ ,  $R_{i1}$ ,  $\mu_1$  = Steilheit, Innenwiderstand, Verstärkungsfaktor der Röhre.  $R_{a1}$  = Außenwiderstand in der Anodenzuleitung.  $R_k$  = gemeinsamer Kathodenwiderstand der beiden Röhren. Für Röhre 2 gelten dieselben Beziehungen mit vertauschten Indices 1 und 2.

Nach Zwischenrechnungen erhält man hieraus in vollständiger Form:

$$(12) \quad i_{a1} = \frac{u_{g1} \cdot \mu_1 [R_{i2} + R_{a2} + R_k (\mu_2 + 1)] - u_{g2} \cdot \mu_2 \cdot R_k (\mu_1 + 1)}{R_k [(R_{i1} + R_{a1}) (\mu_2 + 1) + (R_{i2} + R_{a2}) (\mu_1 + 1)] + (R_{i1} + R_{a1}) (R_{i2} + R_{a2})}$$

(13)  $i_{a_2} = \text{desgl.}, \text{ mit vertauschten Indices 1 und 2.}$

Die weiteren Berechnungen gehen aus Gl. (12) und (13) hervor. Es ist zu erkennen, daß wegen der Kopplung durch  $R_k$  jede der beiden Röhren die andere in gegensinniger Weise beeinflusst. Im Grenzfall:  $R_k = \infty$  und  $\mu_1 = \mu_2$  muß genau  $i_{a_1} = -i_{a_2}$  sein, gleichgültig, ob die Signalspannung  $\Delta u_g$  je zur Hälfte den beiden Gittern gegenphasig oder mit ihrem vollen Wert einem einzigen Gitter einphasig zugeführt wird. In diesem Grenzfall hat eine Gleichtaktsteuerung keinerlei Wirkung auf  $i_{a_1}$  und  $i_{a_2}$ .

In den Resultaten der weiteren Berechnung wird zur Vereinfachung gesetzt:  $R_{i_1} = R_{i_2} = R_i$ ;  $R_{a_1} = R_{a_2} = R_a$ ;  $\mu_1 = \mu_2 = \mu$  (außer wenn sich  $\mu$ -Differenzen ergeben). Mit  $u_{a_1} - u_{a_2} = -R_a (i_{a_1} - i_{a_2})$  erhält man aus Gl. (6), (12) und (13) die Gegentakt-Signalverstärkung

$$(14) \quad V_{gg} = \frac{-\mu R_a}{R_i + R_a},$$

also denselben Wert, wie er als Spannungsverstärkung für eine einzige Röhre ohne  $R_k$  bekannt ist. — Die unerwünschten Gleichtaktverstärkungen ergeben sich aus Gl. (7) und (8), wobei in Gl. (7)  $u_{a(gl)}$  als  $(u_{a_1} + u_{a_2})/2$  berechnet wird.

$$(15) \quad V_{gl} = \frac{-\mu R_a}{2R_k(\mu + 1) + R_i + R_a} \cong \frac{-R_a}{2R_k} \quad (\text{wenn } \mu R_k \gg R_i + R_a)$$

$$(16) \quad V'_{gl} = \frac{-R_a(\mu_1 - \mu_2)(2R_k + R_i + R_a)}{[2R_k(\mu + 1) + R_i + R_a](R_i + R_a)}$$

Für die Güten folgt:

$$(17) \quad G_{gg} = 1 + \frac{2R_k(\mu + 1)}{R_i + R_a}$$

$$(18) \quad G'_{gg} = \frac{\mu[2R_k(\mu + 1) + R_i + R_a]}{(\mu_1 - \mu_2)(2R_k + R_i + R_a)}$$

Die theoretischen Grenzwerte sind:

$$(19) \quad G_{gg} = 1 \text{ und } G'_{gg} = \frac{\mu}{\mu_1 - \mu_2} \text{ für } R_k = 0$$

$$(20) \quad G_{gg} = \infty \text{ und } G'_{gg} = \frac{\mu(\mu + 1)}{\mu_1 - \mu_2} \text{ für } R_k = \infty.$$

Bei gegebener relativer  $\mu$ -Differenz ist also durch Röhren mit hohem  $\mu$  ein Vorteil hinsichtlich  $G'_{gg}$  zu erzielen. Eine weitere Verbesserung von  $G'_{gg}$ , die über den theoretischen Grenzwert von Gl. (20) hinausgeht, ist durch zusätzliche Abgleichmaßnahmen zu erreichen (s. u.).

Abb. 3 zeigt die Zunahme der Güten mit wachsendem  $R_k$  unter verschiedenen Bedingungen bei jeweils  $R_a = 100 \text{ k}\Omega$ .  $G'_{gg}$  steigt zunächst steil, dann flacher an und nimmt etwa ab  $R_k = 300 \text{ k}\Omega$  nur noch unbedeutend zu. Es tritt also schon bei nicht sehr hohen Werten von  $R_k$  eine An-



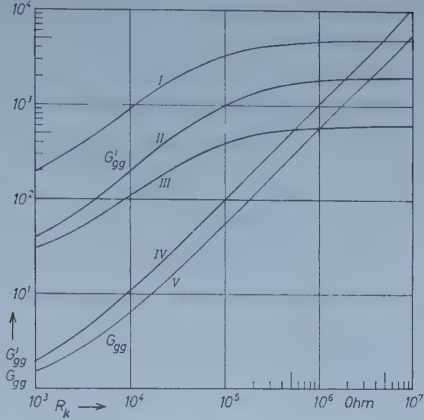


Abb. 3. Graphische Darstellung der aus Gl. (17) und (18) errechneten Güte in Abhängigkeit von  $R_k$  für den Gegentaktverstärker nach Abb. 2. —

- Kurve I:  $G'_{gg}$  für  $R_i = 100 \text{ k}\Omega$ ,  $\mu = 100$ ,  $\mu_1 - \mu_2 = 2$ .  
 Kurve II:  $G'_{gg}$  für  $R_i = 100 \text{ k}\Omega$ ,  $\mu = 100$ ,  $\mu_1 - \mu_2 = 5$ .  
 Kurve III:  $G'_{gg}$  für  $R_i = 10 \text{ k}\Omega$ ,  $\mu = 30$ ,  $\mu_1 - \mu_2 = 1,5$ .  
 Kurve IV:  $G'_{gg}$  für  $R_i = 100 \text{ k}\Omega$ ,  $\mu = 100$ .  
 Kurve V:  $G'_{gg}$  für  $R_i = 10 \text{ k}\Omega$ ,  $\mu = 30$ .

$R_a$  ist in allen Fällen  $100 \text{ k}\Omega$ . — Logarithmischer Maßstab beider Koordinaten.

näherung an den theoretischen Grenzwert von Gl. (20) ein. Dagegen steigt  $G_{gg}$  mit beliebig wachsendem  $R_k$  immer weiter.

Einige der Möglichkeiten, die Güte  $G'_{gg}$  über den Grenzwert von Gl. (20) hinaus durch Abgleichmaßnahmen zu erhöhen, seien hier theoretisch besprochen; ihre praktische Anwendung wird später erläutert. Gemäß Abb. 6 a, in der von der Art des Kathodenwiderstandes zunächst abgesehen sei, kann die Ausgangsspannung entweder wie bisher von den Anoden selbst ( $u_{a1}$  und  $u_{a2}$ ) oder von den Schleifern der die Außenwiderstände bildenden beiden Potentiometer ( $u_{A1}$  und  $u_{A2}$ ) abgegriffen werden. Um  $V_{gl}$  Null werden zu lassen, wird der Schleifer an der „schwächeren“ Röhre, d. h. derjenigen mit dem kleineren  $\mu$ , ganz zur Anode hin, der Schleifer an der „stärkeren“ Röhre soweit von der Anode weg gestellt, daß  $u_A = 0$  und  $G'_{gg}$  theoretisch unendlich groß wird. Denn entsprechend einer oben erwähnten Überlegung (s. Gl. 7 und 8) setzen sich bei Gleichtaktsteuerung zwei Wirkungen additiv so zusammen, daß die Anode der stärkeren Röhre die Spannung  $u_{a(gl)} + \Delta u_a/2$ , die Anode der schwächeren Röhre die Spannung  $u_{a(gl)} - \Delta u_a/2$  aufweist. Demnach ist zum optimalen Abgleich am Potentiometer der stärkeren Röhre ein Spannungsteilverhältnis  $(2V_{gl} - V_{gl}') / (2V_{gl} + V_{gl}')$  einzustellen. Allerdings wird dann auch die Signalverstärkung auf dieser Seite in demselben Verhältnis vermindert, während sie für die andere Seite ihren vollen Wert behält. Die resultierende Gegentaktverstärkung  $V_{gg(res)}$  ist in folgender Weise kleiner als die ursprüngliche  $V_{gg}$  nach Gl. (6) und (14):

$$(21) \quad V_{gg(res)} = V_{gg} \cdot \frac{2V_{gl}}{2V_{gl} + V_{gl}'} = V_{gg} \cdot \frac{2\mu(R_i + R_a)}{2\mu(R_i + R_a) + (\mu_1 - \mu_2)(2R_k + R_i + R_a)}$$

Es geht also umso weniger an Gegentaktverstärkung verloren, je kleiner die (hier als positiv geltende)  $\mu$ -Differenz ist und je größer  $\mu$ ,  $R_i$  und  $R_a$  sind.  $R_k$  sollte in diesem Fall nicht größer gewählt werden, als nötig ist, um  $V_{gl}$  in zulässigen Grenzen zu halten.

Diese Abgleichart, bei der sozusagen ein Übel ( $V'_{gl}$ ) mit Hilfe des anderen ( $V_{gl}$ ) kompensiert wird, ist natürlich nicht möglich, wenn  $V'_{gl} > 2V_{gl}$  ist, was aber praktisch nie vorkommen dürfte, wenn die Bedingungen dazu nicht künstlich geschaffen werden. Jedoch verdient ein Sonderfall im Hinblick auf den Differenzverstärker (s. nächster Abschnitt) Beachtung: Wenn genau  $V'_{gl} = 2V_{gl}$  ist, muß zum Abgleich der Potentiometerschleifer an der stärkeren Röhre bis  $+U_b$  gestellt werden, wo keine Wechsellspannung auftritt. An der Anode der schwächeren Röhre ist dann bei Gleichtaktsteuerung ebenfalls keine Wechsellspannung vorhanden ( $V_{gl} - V'_{gl}/2 = 0$ ). Daher stellt die Anordnung einen Differenzverstärker mit unsymmetrischem Ausgang und unendlich hoher Güte dar, dessen Ausgangsspannung an der Anode der schwächeren Röhre abzugreifen ist. Dieser Sonderfall, der sich künstlich herbeiführen läßt, ist eine der Möglichkeiten zur Gütesteigerung des Differenzverstärkers.

Die Abgleichart nach Abb. 6 b sei hier nur erwähnt, weil sie öfters benutzt zu werden scheint. Dabei mag wohl die Meinung maßgebend sein, daß der Potentiometerschleifer, der an  $+U_b$  liegt, so einzustellen sei, daß die schwächere Röhre einen größeren  $R_a$  als die stärkere Röhre erhalten müsse, damit bei Gleichtaktsteuerung  $\Delta u_a = 0$  wird. Das Gegenteil ist jedoch der Fall. Denn bei Vergrößerung von  $R_a$  erniedrigt sich die Anodengleichspannung,  $R_i$  der Röhre steigt, die Steilheit und erst recht die Arbeitssteilheit werden kleiner, der Anodenwechselstrom  $i_a$  nimmt ab, was der Zunahme von  $u_a$ , die an sich bei Vergrößerung von  $R_a$  zu erwarten wäre, entgegenwirkt. Gleichzeitig treten die umgekehrten Änderungen an der anderen Röhre auf, deren  $i_a$  also zunimmt. Da jede der beiden Röhren wegen der Kopplung durch den großen  $R_k$  die andere gegenseitig beeinflusst, überwiegt die Änderung von  $i_a$  so weitgehend, daß bei Gleichtaktsteuerung  $u_a$  auf derjenigen Seite kleiner wird, auf der man  $R_a$  vergrößert. — Rationeller wäre es, die beiden  $R_a$  gleich groß zu belassen und zum Abgleich  $+U_b$  für die schwächere Röhre zu erhöhen, für die stärkere zu erniedrigen. Dieses Vorgehen könnte als Grobabweich in Stufen erfolgen, während die Feineinstellung nach der Methode von Abb. 8a, in diesem Fall mit nur geringem Verlust an  $V_{gg}$ , vorgenommen werden könnte. — Abgleicharten, die RC-Glieder erfordern, sollen hier wegen ihrer ungünstigen Folgen für die Verstärkung bei niederen Frequenzen unerwähnt bleiben.

Der von Tönnies<sup>6</sup> für den Differenzverstärker vorgeschlagene Abgleich durch Spannungsteilung am Eingang ist auch für den Gegentaktverstärker zur Steigerung von  $G'_{gg}$  brauchbar und in Abb. 6 c in einer praktischen Anwendungsform dargestellt. Der Grundgedanke ist der, daß die Eingangsspannung (hier  $u_e$  genannt) auf der Seite der stärkeren Röhre nicht mit ihrem vollen Wert, sondern um einen sehr kleinen Bruchteil vermindert als  $u_g$  an das Gitter dieser Röhre gelangt. Aus Gl. (12) und (13) läßt sich, wenn  $\mu R_k \gg R_i + R_a$ , errechnen, daß sich mit

$$(22) \quad \frac{u_g}{u_e} = \frac{\mu_2 (\mu_1 + 1)}{\mu_1 (\mu_2 + 1)} \cong 1 - \frac{\mu_1 - \mu_2}{\mu^2}$$

ein völliger Abgleich erzielen, also  $V'_{gl}$  zu Null machen läßt, wobei  $\mu$  der mittlere  $\mu$ -Wert ist und  $(\mu_1 - \mu_2)$  als positiv gilt. Für das Gitter der schwächeren Röhre ist  $u_g = u_e$ .



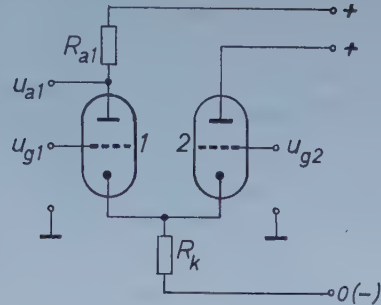


Abb. 4. Grundsätzliche Schaltung einer Differenzverstärkerstufe mit symmetrischem Eingang und unsymmetrischem Ausgang.

Im allgemeinen beträgt bei Doppeltrioden die relative  $\mu$ -Differenz  $(\mu_1 - \mu_2)/\mu$  bis 5 %, im Höchstfall bis 10 %, wenn die Röhren nicht speziell nach kleinen  $\mu$ -Differenzen ausgesucht sind. Daher ist  $(\mu_1 - \mu_2)/\mu^2$  auch ohne Aussuchen meist kleiner als  $1/100$ , im Höchstfall wenige  $1/100$ . Ist z. B.  $\mu = 100$ ,  $(\mu_1 - \mu_2)/\mu = 5 \%$ , so muß  $u_g/u_e$  nach Gl. (22) 0,9995 betragen, damit der Abgleich hergestellt wird. Selbst in einem sehr ungünstigen Fall, der praktisch kaum vorkommen dürfte, wäre z. B. mit  $\mu = 30$  und  $(\mu_1 - \mu_2)/\mu = 10 \%$  der Wert von  $u_g/u_e = 0,997$ . Durch die Spannungsteilung geht also nur ein völlig zu vernachlässigender Bruchteil der Signalspannung verloren. Wenn es nicht bekannt ist, welche der beiden Röhren die stärkere ist, und trotzdem ein einziges Abgleichpotentiometer ausreichen soll, kann man gemäß Abb. 6 c auf einer Seite einen festen Spannungsteiler, z. B. mit dem Verhältnis 0,998, und auf der anderen Seite ein Potentiometer vorsehen, das Spannungsteilungen zwischen 1,000 und 0,996 ermöglicht. — Ein offensichtlicher Vorteil des Verfahrens besteht auch darin, daß sich beim Justieren weder der Arbeitspunkt der Röhren noch das Potential am Ausgang ändert. — Ein möglicher Nachteil\* könnte dadurch gegeben sein, daß die zum hochohmigen Abschnitt des Spannungsteilers parallel liegende Gitter-Kathodenstrecke durch den an sich sehr geringen Gitterstrom einen wechselnden Einfluß ausübt und das eingestellte Spannungsteilerverhältnis ändert, z. B. infolge weiterer Temperaturerhöhung der Röhre nach dem Anheizen oder langfristig beim Altern der Röhre. Sollten derartige Erscheinungen eine Rolle spielen, so wäre gerade dieses Spannungsteilerverfahren zur gelegentlich wiederholten Justierung besonders gut geeignet.

#### *Der Differenzverstärker mit symmetrischem Eingang und unsymmetrischem Ausgang*

Die Schaltung dieses Differenzverstärkers in einfachster Form zeigt Abb. 4. Nur die Röhre 1 hat einen Außenwiderstand in der Anodenleitung; Röhre 2 wirkt als reiner Kathodenfolger. Auch hier wird die Signalspannung als Differenzspannung  $\Delta u_g = u_{g1} - u_{g2}$  den beiden Gittern zugeführt. Die Differenzbildung erfolgt unmittelbar, so daß  $u_{a1}$  als verstärkte Differenzspannung abgenommen wird. Die Schaltung ermöglicht also den direkten Übergang von Gegentakt auf Eintakt.

Wird in Gl. (12)  $R_{a2} = 0$  gesetzt, so erhält man bei Steuerung im Gegentakt ( $u_{g1} = -u_{g2} = \Delta u_g/2$ ) mit  $u_{a1} = -R_{a1} \cdot i_{a1}$  und mit schon benutzten Vereinfachungen die Differenzverstärkung der Signalspannung:

$$(23) \quad V_{\text{diff}} = \frac{u_{a1}}{\Delta u_g} = \frac{-\mu R_{a1} [2 R_k (\mu + 1) + R_i]}{2 [R_k (\mu + 1) (2 R_i + R_{a1}) + R_i (R_i + R_{a1})]} \cong \frac{-\mu R_{a1}}{2 R_i + R_{a1}}$$

\* Den freundlichen Hinweis hierauf verdanke ich Herrn K. Philberth.

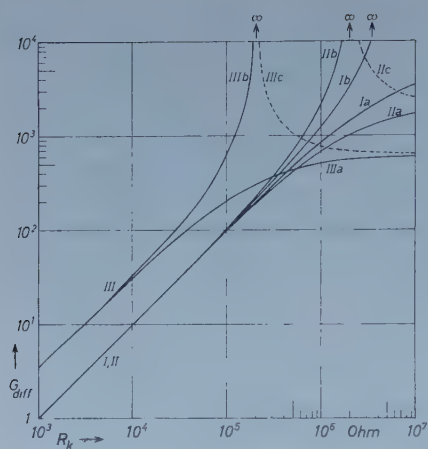


Abb. 5. Graphische Darstellung der aus Gl. (25) errechneten Güteverhältnisse in Abhängigkeit von  $R_k$  für den Differenzverstärker nach Abb. 4.

Kurve I:  $R_i = 100 \text{ k}\Omega$ ,  $\mu = 100$ ,  $\mu_1 - \mu_2 = \pm 2$ .  
 Kurve II:  $R_i = 100 \text{ k}\Omega$ ,  $\mu = 100$ ,  $\mu_1 - \mu_2 = \pm 5$ .  
 Kurve III:  $R_i = 10 \text{ k}\Omega$ ,  $\mu = 30$ ,  $\mu_1 - \mu_2 = \pm 1,5$ .  
 Kurvenäste a:  $\mu_1 > \mu_2$ , Kurvenäste b:  $\mu_1 < \mu_2$ , positiver Teil. Kurvenäste c:  $\mu_1 < \mu_2$ , negativer Teil. — Für  $G_{\text{diff}} = \infty$  ist  $R_k$  bei Kurve I  $5 \text{ M}\Omega$ , bei Kurve II  $2 \text{ M}\Omega$ , bei Kurve III  $0,2 \text{ M}\Omega$ . Der Ast I c liegt außerhalb des Abbildungsausschnitts.

Der zuletzt stehende Ausdruck gilt mit guter Annäherung, wenn  $\mu R_k \gg R_i$ . Auch ist dann  $V_{\text{diff}}$  praktisch unabhängig davon, ob  $u_g$  den beiden Gittern symmetrisch oder unsymmetrisch zugeführt wird. Unter sonst gleichen Bedingungen ist die Differenzverstärkung nach Gl. (23) kleiner als die Gegentaktverstärkung nach Gl. (14).

Bei Gleichtaktsteuerung ( $u_{g1} = u_{g2} = \{u_{g(l)}\}$ ) hat man als unerwünschte Gleichtaktverstärkung:

$$(24) \quad V_{gl} = \frac{u_{a1}}{u_{g(l)}} = \frac{-R_{a1} [R_k (\mu_1 - \mu_2) + \mu R_i]}{R_k (\mu + 1) (2 R_i + R_{a1}) + R_i (R_i + R_{a1})}$$

Daraus folgt die Güte:

$$(25) \quad G_{\text{diff}} = \frac{V_{\text{diff}}}{V_{gl}} = \frac{\mu}{2} \cdot \frac{2 R_k (\mu + 1) + R_i}{R_k (\mu_1 - \mu_2) + \mu R_i}$$

Der theoretische Grenzwert von  $G_{\text{diff}}$  für  $R_k = \infty$  ist zwar nach Gl. (25)  $\mu(\mu + 1)/(\mu_1 - \mu_2)$  [wie früher für  $G'_{gg}$  nach Gl. (20)], doch sind die Verhältnisse hier verwickelter als beim völlig symmetrischen Gegentaktverstärker. Denn beim Differenzverstärker ist es wegen der Unsymmetrie der Anodenanschlüsse außerdem noch von Bedeutung, ob  $(\mu_1 - \mu_2)$  positiv oder negativ ist. Ist die Röhre 1, deren Anode die Ausgangsspannung liefert, die stärkere von beiden, d. h. ist  $\mu_1 > \mu_2$ , so stellt der eben genannte Grenzwert den Maximalwert dar, dem sich  $G_{\text{diff}}$  mit zunehmendem  $R_k$  in monotonem Verlauf nähert; dies zeigen die mit „a“ bezeichneten Kurvenäste der Abb. 5. Wenn jedoch der günstigere Fall gewählt ist, bei dem die Röhre 2 die stärkere ist, d. h.  $\mu_2 > \mu_1$ , so strebt  $G_{\text{diff}}$  mit wachsendem  $R_k$  zunächst dem Wert Unendlich zu (Kurvenäste „b“ in Abb. 5); dieser ist dann erreicht, wenn  $R_k (\mu_2 - \mu_1) = \mu R_i$  ist, wenn also der Nenner in Gl. (25) Null ist. Bei weiter wachsendem  $R_k$  wird  $G_{\text{diff}}$  negativ, d. h.  $u_{a1}$  ist dann gleichphasig mit  $u_{g(l)}$  (Kurvenäste „c“); schließlich nähert sich  $G_{\text{diff}}$ , vom Vorzeichen abgesehen, demselben Grenzwert wie die Kurvenäste „a“. Es ist also an sich möglich, durch passende



Wahl von  $R_k$  die Güte unendlich groß zu machen. Doch ist dieses Ziel leichter auf anderen Wegen zu erreichen.

Eine Abgleichmöglichkeit, auf die schon Tönnies<sup>6</sup> hingewiesen hat, besteht darin, daß diejenige Röhre, deren Anode die Ausgangsspannung liefert (hier Röhre 1), den kleineren  $\mu$ -Wert besitzt und daß in die Anodenzuleitung der anderen Röhre gemäß Abb. 7 a ein variabler Korrekturwiderstand  $R_{a2}$  eingefügt wird. Aus Gl. (12) geht hervor, daß bei Gleichtaktsteuerung  $i_{a1}$  und daher auch  $u_{a1}$  sowie  $V_{gl}$  Null werden müssen, wenn folgende Bedingung erfüllt ist:

$$(26) \quad R_{i2} + R_{a2} = R_k \frac{\mu_2 - \mu_1}{\mu_1}$$

Diese Bedingung kann durch passende Einstellung von  $R_{a2}$  in rationeller Weise erfüllt werden. Sind in einem bestimmten Fall die auf der linken Seite von Gl. (26) stehenden Werte z. B. kleiner als diejenigen der rechten Seite, so läßt sich durch Vergrößerung von  $R_{a2}$  leicht ein Abgleich erzielen, weil sich andere Größen in unterstützender Weise mitändern. Denn durch Vergrößerung von  $R_{a2}$  sinkt  $U_{a2}$ , der Arbeitspunkt der Röhre 2 verlagert sich, wenn die Gittervorspannung konstant gehalten wird, entlang der hier schon stark gekrümmten  $I_a U_a$ -Kennlinie nach unten, so daß  $R_{i2}$  steigt, was zum Abgleich beiträgt. Es ist außerdem anzunehmen, daß sich in diesem Kennlinienbereich bei Änderung von  $U_{a2}$  auch  $\mu_2$  gleichsinnig mitändert (entgegen der Konstanz von  $\mu$  bei der „idealen“ Triode); hierdurch muß der Abgleich nach Abb. 7 a ebenfalls unterstützt werden. — Eine solche  $\mu$ -Änderung muß andererseits den Abgleich des Gegentaktverstärkers nach der Art von Abb. 6 b noch unrationeller machen, als er nach den dort gegebenen Erklärungen ohnedies ist.

Eine andere Abgleichart, die für den Gegentaktverstärker schon erläutert wurde, ist in Abb. 7 b dargestellt. Hierbei wird dem Gitter der stärkeren Röhre eine um einen sehr geringen Bruchteil verkleinerte Eingangsspannung zugeführt. Das Ausmaß der notwendigen Spannungsteilung  $u_g/u_e$  wird aus Gl. (12) errechnet und ergibt sich, wenn  $\mu R_k \gg R_{i2} + R_{a2}$ , als ebenso groß wie für den Gegentaktverstärker (s. Gl. 22). Die dort genannten Zahlenbeispiele gelten also auch für den Differenzverstärker. Bei dieser Abgleichart ist es natürlich gleichgültig, welche der beiden Röhren den größeren  $\mu$ -Wert hat. Die in Abb. 7 b gezeigte Schaltung ist wieder für den Fall vorgesehen, daß ein einziges Abgleichpotentiometer ausreichen soll, unabhängig davon, welche der beiden Röhren die stärkere ist.

Die in diesem und dem vorhergehenden Abschnitt wiedergegebenen Gleichungen gelten, wie erwähnt, für Trioden, aber nicht unbedingt auch für Penthoden, bei denen zwischen Schirmgitter- und Anodendurchgriff zu unterscheiden ist und für deren Wirkungsweise in den hier diskutierten Schaltungen es darauf ankommt, ob die Spannungsdifferenz zwischen Schirmgitter und Kathode bei den Aussteuerungen konstant gehalten wird oder sich ändert. Penthoden bieten noch die Möglichkeit, mittels der Schirmgitterspannung Abgleichmaßnahmen durchzuführen.

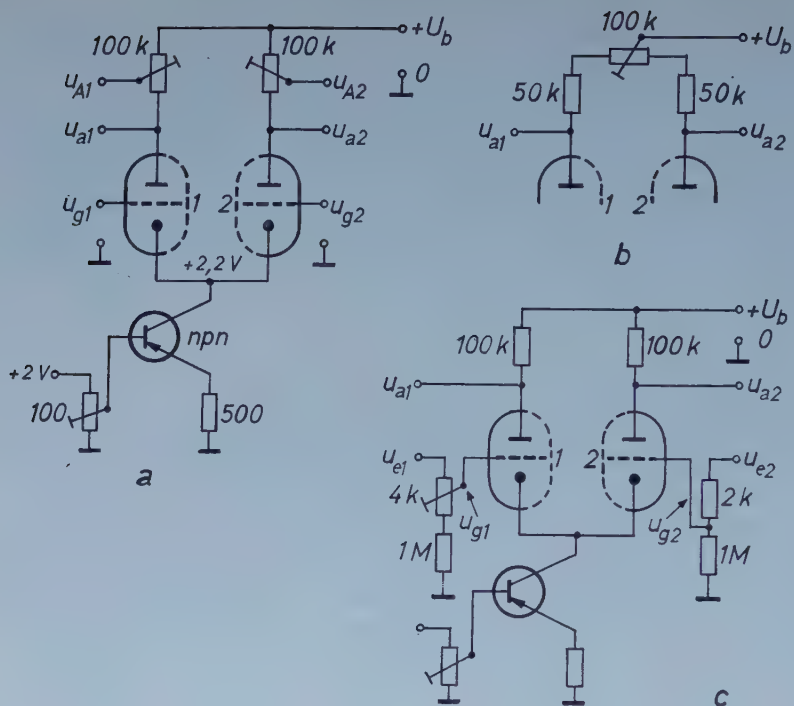


Abb. 6. Versuchsschaltung der Gegentaktverstärkerstufe mit einem Transistor als Kathodenwiderstand. —

- a) Ohne Abgleich (Ausgang  $u_{A1}$  und  $u_{A2}$ ) und mit Abgleich durch Spannungsteilung am Ausgang ( $u_{A1}$  und  $u_{A2}$ ).  
 b) Unrationeller Abgleich durch gegensinnige Änderung der  $R_A$ .  
 c) Abgleich durch Spannungsteilung am Eingang.

### Messungen an Versuchsschaltungen

Zunächst sei die Untersuchung des Gegentaktverstärkers nach Abb. 6 besprochen. Es wurden Doppeltrioden ECC 81 und ECC 83 verwendet; von jeder dieser Typen wurden zwei Röhren erprobt, die nicht besonders ausgesucht waren. In allen Fällen wurde für den Kathodenwiderstand derselbe Transistor [TF 70 (a) in Tab. 2] benutzt; mittels der Basisspannung (Potentiometer  $100\Omega$ ) ließ sich die Kathodengleichspannung der Röhren auf den vorgesehenen Wert von  $+2,2V$  einstellen. Die Steuerung der Gitter erfolgte durch den bereits genannten Meßoszillator im Gegentakt mit  $I_{u_g} = 1mV_{eff}$  bei jeweils  $250Hz$ . Die Gleichtaktspannung wurde deswegen zu  $0,3V_{eff}$  gewählt, weil die auf kapazitivem Wege vom Netz auf biologische Objekte gelangende Störwechselspannung maximal etwa diese Größe erreichen dürfte, wenn sie auch meist kleiner als  $0,1V_{eff}$  ist. Da die Kathodenspannung der Gleichtaktsteuerung folgt, verminderte sich also die Kathodenspannung während der negativen Scheitelwerte der Gleichtaktspannung auf etwa  $1,8V$ ; entsprechend früheren Überlegungen bestand dabei noch keine Gefahr für eine zu starke Erniedrigung von  $U_{CE}$  des Transistors.



Zur Messung der Differenz-Ausgangsspannung der Gegentaktstufe (Bestimmung von  $V_{gg}$  und  $V'_{gl}$ ) wurde eine zusätzliche Differenzverstärkerstufe („Meßstufe“) hoher Güte (s. u.) aufgebaut und benutzt, die eine 30fache Differenzverstärkung hatte. Die Verbindung zwischen dem Ausgang der Gegentaktstufe und dem Eingang der Meßstufe erfolgte durch RC-Kopplung. Der unsymmetrische Ausgang der Meßstufe wurde mit einem Röhrenvoltmeter oder dem DISA-Oszillographen (s. o.) verbunden. —  $V_{gl}$  wurde nach direkter Messung von  $u_{a1}$  und  $u_{a2}$  (Abb. 6 a) aus deren arithmetischem Mittel bestimmt.

Tab. 3 zeigt die Meßergebnisse. Die Gegentaktstufe wurde nach Abb. 6 a zunächst ohne Abgleich durch Abgriff der Ausgangsspannung von den Anoden selbst ( $u_{a1}$  und  $u_{a2}$ ) und dann nach optimaler Justierung der Potentiometer durch Abgriff der Ausgangsspannung von den Schleifern ( $u_{A1}$  und  $u_{A2}$ ) untersucht. Es zeigte sich, daß durch die letztgenannte Maßnahme  $V'_{gl}$  so weitgehend vermindert werden kann, daß der Rest der durch Gleichtaktsteuerung erzeugten Ausgangs-Differenzspannung im Röhrenrauschen nicht mehr feststellbar ist (einfache Beobachtung auf dem Oszillographenschirm). Auf den Ausgang der Gegentaktstufe umgerechnet, betrug die bei nicht ganz vollständigem Abgleich eben noch erkennbare 250 Hz-Restspannung etwa  $6 \cdot 10^{-5} V_{eff}$ , was einer  $V'_{gl}$  von  $6 \cdot 10^{-5}/0,3 = 2 \cdot 10^{-4}$  entspricht. Dieser Wert wurde den betreffenden Angaben in Tab. 3 zugrundegelegt. — Durch Abgleich an den Gittern (Abb. 6 c) ließ sich  $V'_{gl}$  nicht so weitgehend herabsetzen. Es verblieb etwa das Dreifache des eben genannten Wertes, was aber ebenfalls noch hohe Güten ergibt. — Die Abgleichart nach Abb. 6 b erwies sich nur bei kleiner  $\mu$ -Differenz der

Tabelle 3

**Messungen an den Versuchsschaltungen der Gegentaktverstärkerstufe nach Abb. 6 a und 6 c**

Untersucht wurden je zwei Röhren ECC 81 ( $U_b = 200$  V) und ECC 83 ( $U_b = 300$  V). Meßfrequenz = 250 Hz. Gleichtaktsteuerspannung =  $0,3 V_{eff}$ . — Weitere Erläuterungen im Text.

Art des Abgleichs	Röhre	$V_{gg}$	$V_{gl}$	$G_{gg}$	$V'_{gl}$	$G'_{gg}$
Kein Abgleich ( $u_{a1}$ und $u_{a2}$ ) Abb. 6 a	ECC 81 (a)	27	0,016	1 700	0,018	1 500
	ECC 81 (b)	25	0,020	1 250	0,018	1 400
	ECC 83 (a)	43	0,015	2 900	0,003	14 300
	ECC 83 (b)	42	0,016	2 600	0,011	3 800
Abgleich nach Abb. 6 a ( $u_{A1}$ und $u_{A2}$ )	ECC 81 (a)	17 ( $V_{gg}$ (res))			< 0,0002	> 85 000
	ECC 81 (b)	17			< 0,0002	> 85 000
	ECC 83 (a)	39			< 0,0002	> 195 000
	ECC 83 (b)	31			< 0,0002	> 155 000
Abgleich nach Abb. 6 c	ECC 81 (a)	27			ca. 0,0007	ca. 39 000
	ECC 81 (b)	25			ca. 0,0007	ca. 36 000
	ECC 83 (a)	43			ca. 0,0006	ca. 72 000
	ECC 83 (b)	42			ca. 0,0006	ca. 70 000

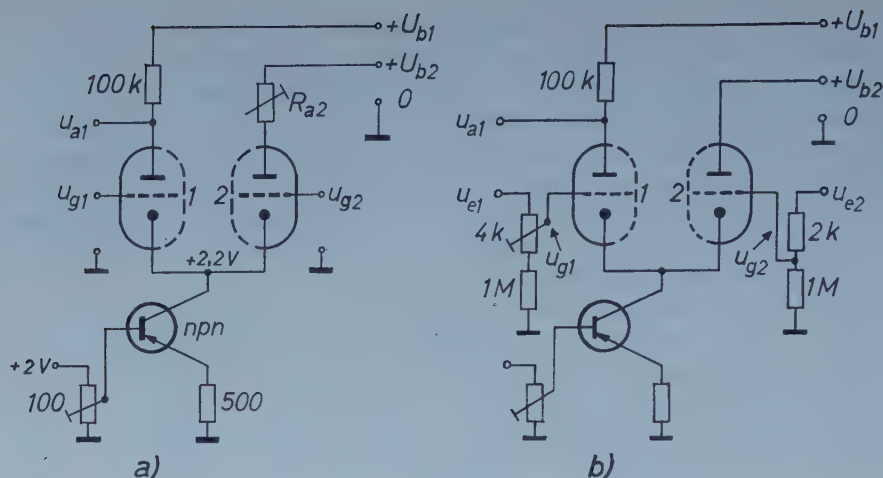


Abb. 7. Versuchsschaltung der Differenzverstärkerstufe mit einem Transistor als Kathodenwiderstand.

a) Ohne Abgleich ( $R_{a2} = 0$ ) und mit Abgleich durch  $R_{a2}$ , wobei  $\mu_1 < \mu_2$ .  
b) Abgleich durch Spannungsteilung am Eingang.

beiden Triodenteile als ausreichend und ergab dann ähnliche Resultate wie diejenige nach Abb. 6 c.

Im einzelnen zeigt Tab. 3, daß die Gegentaktverstärkungen bei der ECC 81 niedriger sind als bei der ECC 83, wie nach den Daten dieser Röhren zu erwarten war. Durch größere  $R_a$  ließen sich die Verstärkungen noch steigern. —  $V_{gl}$  liegt nach Tab. 3 zwischen 0,015 und 0,02, was für Gegentaktverstärker gut ausreicht\*. Ähnliche  $V_{gl}$ -Werte fand Gass<sup>1</sup> mit Röhren als Kathodenwiderständen. Die hier beschriebene Transistorschaltung ist also der Röhrenschaltung hinsichtlich  $V_{gl}$  gleichwertig. Nur mit Gegensteuerung einer als Kathodenwiderstand dienenden Penthode konnte Gass  $V_{gl}$  noch weiter herabsetzen.

$V_{gl}'$  und  $G'_{gg}$  sind, wie schon theoretisch besprochen und nun aus Tab. 3 zu ersehen, sehr stark von den zufälligen Unterschieden der beiden Triodensysteme abhängig, falls kein Abgleich vorgenommen wird. — Der Abgleich durch Spannungsteilung am Ausgang nach Abb. 6 a ergibt, allerdings mit dem oben erwähnten Verlust an Nutzverstärkung, die höchsten hier erreichten Güten  $G'_{gg}$  von mindestens 80 000 bis 200 000, die über dem praktisch erforderlichen Maß liegen dürften und in der Literatur, soweit ersichtlich, bisher nicht beschrieben sind. Mit komplizierteren Abgleichmaßnahmen gelangte Richards<sup>4</sup> auf 20 000, in Einzelfällen auf 50 000. — Der Abgleich durch Spannungsteilung am Eingang nach Abb. 6 c bringt aus Gründen, die hier nicht untersucht werden sollen, zwar kleinere Güten als der vorher genannte, erscheint aber vor allem deswegen vorteilhaft, weil er sich ohne Änderung des Ausgangspotentials und ohne

\* Diese  $V_{gl}$ -Werte sind deutlich niedriger, als mit  $R_a = 100 \text{ k}\Omega$  und  $R_k \cong 2 \text{ M}\Omega$  zu erwarten ist. Nach Gl. (15) müßte sich  $V_{gl}$  zu etwa 0,025 ergeben.



Verstärkungsverlust durchführen läßt. Die erzielten Güten  $G'_{eff}$  sind mit etwa 30 000 bis 70 000 immer noch sehr hoch.

Der Differenzverstärker mit unsymmetrischem Ausgang wurde ohne Abgleich (Abb. 7 a mit  $R_{a2} = 0$ , jedoch  $\mu_1 < \mu_2$ ), mit Abgleich durch  $R_{a2}$  (Abb. 7 a) und mit Abgleich durch Spannungsteilung am Eingang (Abb. 7 b) untersucht. Die Messung der Ausgangsspannung  $u_{a1}$  erfolgte direkt mit einem Röhrenvoltmeter bzw. mit dem DISA-Oszillographen (s. o.). Die Transistorschaltung war dieselbe wie vorher. Während des Abgleichs mittels  $R_{a2}$  wurde die Kathodenspannung durch Nachstellen der Basisspannung des Transistors auf + 2,2 V gehalten. Durch günstigste Justierung von  $R_{a2}$  konnte bei Gleichtaktsteuerung mit 0,3  $V_{eff}$  die Ausgangsspannung  $u_{a1}$  so klein gemacht werden, daß sie schließlich im Rauschen nicht mehr zu erkennen war (vgl. o.). Die kleinste, bei nicht ganz vollständigem Abgleich feststellbare Ausgangsspannung betrug etwa 0,12  $mV_{eff}$ , was einer Gleichtaktverstärkung von  $1,2 \cdot 10^{-4}/0,3 = 4 \cdot 10^{-4}$  entspricht. Dieser Wert wurde den betreffenden Angaben in Tab. 4 zugrundegelegt. — Beim Abgleich durch Spannungsteilung am Gitter ließ sich eine kleinste Ausgangsspannung von etwa 0,18  $mV_{eff}$ , entsprechend einer Gleichtaktverstärkung von  $6 \cdot 10^{-4}$ , erzielen.

Aus Tab. 4 ist ersichtlich, daß die Nutzverstärkungen erwartungsgemäß niedriger sind als beim Gegentaktverstärker. Bei größeren  $R_a$  würde der Unterschied weniger hervortreten. —  $V_{gl}$  kann, wie Tab. 4 zeigt, schon ohne Abgleich kleingehalten werden, wenn der Ausgang so angeschlossen wird, daß  $\mu_1 < \mu_2$  ist. Zufällig ergibt sich dann eine besonders kleine  $V_{gl}$  und eine besonders große  $G_{diff}$ , wenn  $(\mu_2 - \mu_1)$  gerade die

Tabelle 4

Messungen an den Versuchsschaltungen der Differenzverstärkerstufe  
nach Abb. 7 a und 7 b

Röhren, Transistor, Steuerung und Meßfrequenz wie in Tab. 3.  $U_{b1}$  wie dort  $U_b$ .  
— Weitere Erläuterungen im Text.

Art des Abgleichs	Röhre	$V_{diff}$	$V_{gl}$	$G_{diff}$
Kein Abgleich (Abb. 7 a).	ECC 81 (a)	22	0,01	2 200
	ECC 81 (b)	21	0,004	5 250
$R_{a2} = 0; \mu_1 < \mu_2$ $U_{b2} = U_{b1} - 100 \text{ V}$	ECC 83 (a)	31	0,01	3 100
	ECC 83 (b)	33	0,006	5 500
Abgleich nach Abb. 7 a.	ECC 81 (a)	15	< 0,0004	> 37 000
	ECC 81 (b)	15	< 0,0004	> 37 000
$U_{b1} = U_{b2}; \mu_1 < \mu_2$ $R_{a2}$ optimal justiert	ECC 83 (a)	33	< 0,0004	> 82 000
	ECC 83 (b)	33	< 0,0004	> 82 000
Abgleich nach Abb. 7 b.	ECC 81 (a)	22	ca. 0,0006	ca. 37 000
	ECC 81 (b)	21	ca. 0,0006	ca. 35 000
$U_{b2} = U_{b1} - 100 \text{ V}$ $\mu_1 \geq \mu_2$	ECC 83 (a)	31	ca. 0,0006	ca. 52 000
	ECC 83 (b)	33	ca. 0,0006	ca. 55 000

jenige Größe hat, die zu einem kleinen Zählerwert in Gl. (24) bzw. einem kleinen Nennerwert in Gl. (25) führt (s. auch Abb. 5). Verallgemeinernde Aussagen über die Güte auf Grund von Messungen an nicht abgeglichenen Differenzverstärkern sind also mit Vorsicht aufzunehmen, wenn nicht bekannt ist, welche der beiden Trioden den kleineren  $\mu$ -Wert hat. — Eine abschließende Bewertung der untersuchten Abgleicharten soll hier nicht gegeben werden. Der Abgleich nach Abb. 7 a ermöglicht die Erreichung höherer Güten, hat aber den praktischen Nachteil, daß auf die Bedingung  $\mu_1 < \mu_2$  zu achten ist und daß beim Justieren der Arbeitspunkt nachgestellt werden muß. Beides spielt beim Abgleich nach Abb. 7 b keine Rolle.

Zum Schluß seien noch einige allgemeine Bemerkungen angefügt.

Der Frequenzbereich, in dem die hier gefundenen Güten des Gegentakt- und Differenzverstärkers erhalten bleiben, ist nach oben hin begrenzt. Wie schon Gass erwähnte, müssen hochohmige Kathodenwiderstände jeder Art bei Frequenzen oberhalb 10 bis 20 kHz durch unvermeidliche Parallelkapazitäten an Wirksamkeit verlieren, wodurch die Gleichtaktverstärkung steigt. In der Elektrobiologie spielt dies keine große Rolle, da hauptsächlich störende Gleichtaktquellen geringer Frequenz, vor allem der Netzfrequenz und deren niederer Harmonischen, in Betracht kommen. Eigene orientierende Versuche zeigten, daß die durch Abgleich erreichten hohen Güten sowohl beim Gegentakt- als auch beim Differenzverstärker auf einige 1000 absinken, wenn die Meßfrequenz auf 20 kHz erhöht wird.

Wird ein Transistor als Kathodenwiderstand benutzt und somit keine negative Hilfsspannung verwendet, so ist natürlich die zulässige Höhe der Gleichtaktspannung begrenzt. Gass hat bei seinen Versuchsschaltungen Gleichtaktspannungen von 10  $V_{eff}$  und mehr angewandt. Das hier beschriebene Verfahren muß auf solche unter 0,5  $V_{eff}$  beschränkt bleiben, was für die Elektrobiologie immer ausreichen dürfte.

Wie weit sich das Rauschen des Transistors störend bemerkbar macht, wurde noch nicht untersucht. Nach den bisherigen Erfahrungen scheint es für die hier diskutierten Schaltungen keine oder nur untergeordnete Bedeutung zu haben. Das Transistorrauschen muß zu kleinen Schwankungen der Kathodenspannung führen, die sich bei optimalem Abgleich der Schaltung (wenigstens nach Abb. 6 a und 7 a) ebensowenig bemerkbar machen können wie eine Gleichtaktspannung an den Gittern. Das tatsächlich beobachtete Rauschen dürfte also von den Röhren selbst stammen.

Schließlich sei noch erwähnt, daß ein Transistor als Kathodenwiderstand sich nicht nur für Vorstufen, sondern auch für Gegentakt-Endstufen eignet, insbesondere wenn in Gleichspannungs- oder Niederfrequenzverstärkern von Eintakt auf Gegentakt übergegangen werden soll, z. B. zur symmetrischen Aussteuerung einer Kathodenstrahlröhre, einer Meßschleife oder eines Direktschreibers. Wie Tab. 2 zeigt, sind mit Germanium-Transistoren auch bei 5 mA und 10 mA ausreichend hohe diffe-



rentielle Widerstände (0,3 bis 0,8  $M\Omega$ ) zu erzielen, die es gestatten, die Gegentakt-Endstufe an einem einzigen Gitter zu steuern und dabei praktisch völlig gegenphasige Anodenstromschwankungen der beiden Röhren zu erhalten. Eine Phasenumkehrrohre kann also gespart werden. Für Endstufen großer Leistung könnten npn-Siliziumtransistoren als Kathodenwiderstände verwendet werden.

### Zusammenfassung

Es wird vorgeschlagen, für Gegentakt- und Differenzverstärkerstufen, die zur Unterdrückung störender Gleichtaktspannungen bekanntlich einen großen gemeinsamen Kathodenwiderstand benötigen, einen npn-Transistor in der Kathodenzuleitung zu benutzen, da sich mit dem Transistor ein differentieller Widerstand von 1 bis über 2  $M\Omega$  bei einem so kleinen Gleichspannungsabfall (2 bis 3 V) erzielen läßt, daß zur Erreichung eines normalen Arbeitspunktes der Verstärkerrohren keine negative Hilfsspannung erforderlich ist. — Der Ausgangswiderstand von Transistorschaltungen (Emitterschaltung mit Widerstand in der Emitterschaltung zur Stromgegenkopplung) wird für verschiedene Collectorgleichströme untersucht. Auch werden die allgemeinen Eigenschaften von Gegentakt- und Differenzverstärkern theoretisch besprochen. Sodann werden diese Verstärker in Versuchsschaltungen, die aus Doppelttrioden mit einem npn-Transistor als gemeinsamem Kathodenwiderstand aufgebaut sind, geprüft. Es zeigt sich, daß sich die unerwünschten Gleichtaktverstärkungen durch zusätzliche Abgleichmaßnahmen so weitgehend unterdrücken lassen, daß die „Güte“, d. h. das Verhältnis der Nutzverstärkung zur Gleichtaktverstärkung, teilweise sogar über das praktisch erforderliche Maß hinaus gesteigert werden kann. — Das hier beschriebene Verfahren eignet sich in der Elektrobiologie zur Unterdrückung von Gleichtakt-Störspannungen unter 0,5  $V_{eff}$ , wie sie hauptsächlich vom Wechselstromnetz kapazitiv auf das biologische Objekt gelangen und über 100mal so groß sein können wie die zu verstärkende Signalspannung.

### Summary

For the input stages of push-pull amplifiers and of differential amplifiers a very large common cathode resistor of both tubes is necessary. For this the use of a npn-transistor is recommended which allows to obtain a differential resistance of more than 2 megohms at a DC voltage drop of only 2 to 3 volts. These circuits are examined theoretically and experimentally.

### Résumé

Les étages d'entrée des amplificateurs push-pull et des amplificateurs différentiels demandent une grande résistance cathodique commune des deux lampes. On propose d'utiliser pour cela un transistor npn avec lequel on peut obtenir une résistance différentielle de plus de 2 mégohm par une chute de tension continue n'atteignant que 2 à 3 volts. Les montages sont examinés théoriquement et expérimentalement.

### Schrifttum

1 Gass, E., *Elektronik* (München) 8, (1959): 349. Hier auch weitere Literatur — 2 ders., *Beckman-Report* 1959, 10 (Nr. 4) — 3 Levy, L., *Electronics* 1956, 190; zit. nach *Radio-Mentor* 1956: 799 — 4 Richards, J. C. S., *Electron. Engin.* 1956: 302; zit. nach *Radio-Mentor* 1956: 667 — 5 Roscher, H. G., *Transistoren*. Frankfurt—Berlin 1959 — 6 Tönnies, J. F., *DRP* 699 255 (1940).

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. A. W. Forst)*

## **Die Bedeutung der Bahnung für die Wirkung von Scopolamin und ähnlichen Substanzen auf bedingte Reaktionen \***

*Von Albert Herz*

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 26. Februar 1960

Bei der experimentellen Untersuchung zentral dämpfender Substanzen spielt die Prüfung ihrer Wirkung auf bedingte Reaktionen eine beträchtliche Rolle. Für solche Versuche werden meist Ratten verwendet, denen während eines vorangegangenen längeren Trainings eine bedingte Fluchtreaktion angelernt worden ist. Die stark dämpfenden Neuroplegica vom Typ des Chlorpromazins hemmen durchwegs diese bedingte Reaktion, während bei Substanzen mit milderer Wirkung — den sog. Tranquillizern — in der Regel keine derartige Wirkung beobachtet wird. In eigenen Versuchen mit Benactyzin, das ebenfalls zu den Tranquillizern zu zählen ist, fiel auf, daß bei einzelnen Tieren zunächst eine Hemmung der bedingten Fluchtreaktion in Erscheinung trat, die bei Wiederholung der Versuche immer schwächer wurde und schließlich ganz ausblieb. Die weitere Untersuchung zeigte, daß auch andere Substanzen mit peripherer anticholinergischer Wirksamkeit, voran Scopolamin, eine derartige Wirkung aufweisen und daß das Verschwinden der Hemmbarkeit der bedingten Reaktion nicht in einer Gewöhnung an die Substanz im pharmakologischen Sinne, sondern in einer Veränderung der Beeinflußbarkeit der Tiere seine Ursache haben müsse.

### *Methodik*

Die Versuche wurden in einer der Stabsprungmethode (Pole climbing response) von Cook und Weidley sehr ähnlichen Anordnung durchgeführt. Als Versuchstiere dienten männliche Ratten mit einem Gewicht von 200—350 g. Bedingter Reiz war ein Summerton. Wenn die Tiere das Ertönen dieses Summers nicht binnen 5 Sekunden mit dem Sprung an die Stange beantworteten, folgten als unbedingter Reiz elektrische Schläge von einem Rost am Boden des Käfigs (5 mA, pro Sekunde 1 Reiz, 15 Sekunden lang). Zunächst wurde pro Minute ein Reizpaar verabreicht, bei längeren Versuchen folgten in halbstündlichen Perio-

---

\* Herrn Prof. Dr. Dr. A. W. Forst zum 70. Geburtstag gewidmet.



den 10 Reize innerhalb 10 Minuten. Ein wesentlicher Teil der Versuche wurde an zuvor nicht trainierten Tieren vorgenommen und die zu prüfende Substanz in der ersten Sitzung injiziert, sobald 14 bedingte Antworten in 20 Minuten erfolgten, d. h. die Aufgabe zu 70 % erfüllt und auch die Verabreichung physiologischer Kochsalzlösung wirkungslos geblieben war. Tiere, die dieses Ziel nicht innerhalb von 60—75 Minuten erreicht hatten, wurden für diese Versuche ausgeschieden. Im Anschluß an diesen ersten Versuch wurde die bedingte Reaktion an 8—12 Tagen jeweils 20—30 Minuten lang weiter eingeübt und dann erneut ihre Beeinflußbarkeit geprüft. Für die prozentuale Berechnung der beobachteten Hemmung der bedingten Reaktion wurde das Mittel aus denjenigen drei Zehnminutenperioden genommen, in denen die stärkste Beeinträchtigung der Fluchtreaktion beobachtet werden konnte. Bei mehr als 80 % erfüllten bedingten Reaktionen wurde 0 % Hemmung angenommen.

Bei den Diskriminationsversuchen wurde die Versuchsanordnung durch eine Klingel ergänzt. Tiere mit gut eingeübter bedingter Reaktion wurden nun trainiert, wie bisher bei Ertönen des Summers zu springen, dies aber beim Klingelzeichen zu unterlassen; sprangen sie trotzdem, so empfingen sie an der Stange elektrische Schläge. Zu Beginn dieser Unterscheidungsreaktion wurden Perioden von je 3—5 Reizen der gleichen Art alternierend verabfolgt. Nach 60—90 Minuten — wenn die Tiere in etwa gelernt hatten, die beiden Signale zu unterscheiden und in der geforderten Weise zu reagieren — wurden Perioden von je 1—2 Signalen der gleichen Art miteinander abgewechselt.

Bei den Auslöschversuchen wurden Tiere, die zuvor auf die einfache bedingte Reaktion eingeübt waren, durch Verabfolgung von elektrischen Schlägen am Stab veranlaßt, bei Ertönen des Summers die Flucht vom Boden des Käfigs zu unterlassen. Unter dem Eindruck der „Bestrafung“ stellen die Tiere nach wenigen Reizen das Springen ein. Die zu prüfende Substanz wurde verabreicht, nachdem auch Injektion physiologischer Kochsalzlösung kein Wiederaufleben der bedingten Reaktion bewirkt hatte.

Für die Versuche wurden folgende Substanzen verwendet:

Scopolaminhydrobromid, Atropinsulfat, Benactyzin (Suavitil<sup>®</sup>), Trihexyphenidyl (Artane<sup>®</sup>), Adiphenin (Trasentin<sup>®</sup>), Scopolaminmethylbromid, Atropinmethylnitrat, Chlorpromazin (Megaphen<sup>®</sup>).\*

### Ergebnisse

An vorher nicht eingeübten Tieren (siehe Methodik) führten Scopolamindosen von 0,2—1,0 mg/kg s. c. in den allermeisten Fällen zu weitgehender Aufhebung der bedingten Reaktionen (Abb. 1, linke Seite); teilweise wurden auch die elektrischen Schläge nicht mehr mit Flucht an den Stab beantwortet. Die Hemmung war meist innerhalb von 1—2 Stunden weitgehend reversibel. Die Tiere zeigten leichte motorische Erregung, insbesondere bei Einsetzen des Summertons, wobei sie meist ziellos im Käfig herumliefen. Manchmal sprangen sie auch an den Stab, wenn sie ihn zufällig im Blickpunkt hatten, oder legten die Vorderbeine an die Stange ohne zu springen, oder setzten auch mehrmals zum Sprunge an. Gab man Tieren, die nur eine teilweise Hemmung der bedingten Reaktion aufwiesen, 30—60 Minuten später nochmals eine größere Scopolamindosis, so hatte dies nicht immer eine nachhaltige Verstärkung der Hemmung zur Folge.

---

\* Den Herstellerfirmen danke ich für Überlassung der Präparate.

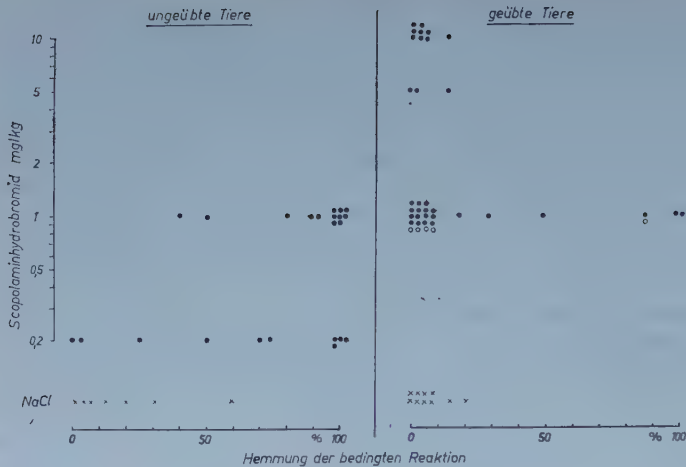


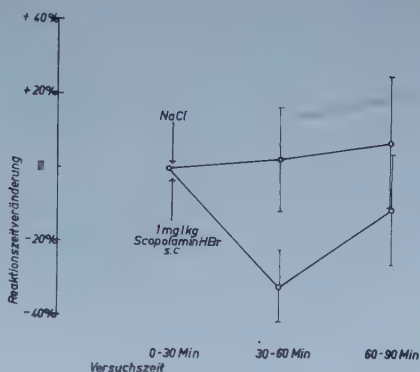
Abb. 1. Wirkung von Scopolamin auf die bedingte Fluchtreaktion bei ungeübten und geübten Ratten. • = Tiere, die zu Beginn und nach erfolgtem Training Scopolamin erhielten (siehe Methodik); O = Tiere, bei denen die erste Injektion nach erfolgtem Training verabfolgt wurde; X = Kontrollversuche mit physiologischer Kochsalzlösung.

Ganz anders war die Wirkung, wenn man denselben Tieren nach längerer Einübung der bedingten Reaktion wiederum Scopolamin verabfolgte. Die meisten Tiere zeigten nun keine Hemmung der bedingten Reaktion mehr, selbst wenn man die Dosis auf 10 mg/kg erhöhte (Abb. 1, rechte Seite). Die Reaktionszeit (Zeitraum vom Einsetzen des Summers bis zum vollführten Sprung) war jetzt sogar fast durchwegs verkürzt. In Kontrollversuchen betrug der Mittelwert der Reaktionszeit von 8 Tieren in der 1., 2. und 3. halben Stunde des Versuches 3.09, 3.16 und 3.10 Sekunden (NaCl-Injektion nach der ersten halben Stunde). Die entsprechenden Werte von Versuchen an denselben Tieren mit Scopolamin (1,0 mg/kg nach der ersten halben Stunde) betrugen 3.32, 2.39 und 3.09 Sekunden. Die Veränderung der Reaktionszeit in Prozenten der jeweiligen Ausgangswerte ist in Abb. 2 wiedergegeben. (Für diese Versuche mit Bestimmung der Reaktionszeit wurden Tiere ausgewählt, die mindestens 95 % der bedingten Reize beantworteten und daher nur einzelne elektrische Schläge verabfolgt bekamen).

Nach längerer (mindestens 8maliger) Einübung der bedingten Reaktion war nur noch bei einzelnen Tieren eine stärkere Hemmung durch Scopolamin zu beobachten. Es handelte sich hier durchwegs um ältere Tiere, die teilweise auch beim Training immer wieder Fehler machten. Verabfolgte man 1 mg/kg Scopolamin am 4. oder 5. Trainingstag, so war bei einigen Tieren noch teilweise Hemmung der bedingten Reaktion zu beobachten, die bei weiterer Einübung aber doch noch verschwand. Die Möglichkeit der Gewöhnung an Scopolamin im pharmakologischen Sinne — bei der in der Regel nur einmal wöchentlich erfolgten Injektion und der Wirkungslosigkeit einer Dosissteigerung um das Zehnfache und mehr schon recht unwahrscheinlich — wurde durch Versuche ausgeschlossen, in denen



Abb. 2. Verkürzung der Reaktionszeit durch Scopolamin bei geübten Tieren. Es ist die Veränderung der Reaktionszeit nach Injektion von Scopolamin bzw. physiologischer Kochsalzlösung in Prozenten des Ausgangswertes der ersten halben Stunde wiedergegeben (Mittelwerte und deren Standardabweichung aus Versuchen an 8 Tieren).



Scopolamin (1 mg/kg) erstmals nach Einübung der bedingten Reaktion gegeben wurde. Von 5 Tieren zeigte nur eines deutliche Hemmung (Abb. 1).

Die Ergebnisse von Versuchen mit weiteren Substanzen sind in Abb. 3 wiedergegeben. Atropin, Benactyzin und Trihexyphenidyl glichen in ihrer Wirkung weitgehend dem Scopolamin, wenn auch die erforderlichen Dosen beträchtlich höher lagen und der Wirkungseintritt — besonders bei Atropin — verzögert war. In gleicher Weise mit Chlorpromazin durchgeführte Versuche ließen hingegen keine ähnliche unterschiedliche Hemmung bei ungeübten und trainierten Tieren erkennen.

Die Möglichkeit, daß bei der Hemmung der bedingten Reaktion periphere Wirkungen — etwa Muskelschwäche, Sehstörungen als Folge der Accomodationslähmung oder dgl. — eine Rolle spielen, die bei weiterer Einübung schließlich doch überwunden werden, ist durch die bisherigen Versuche nicht sicher auszuschließen. Versuche mit quaternären Verbindungen, welche die Blut — Gehirnschranke nur schwer zu passieren vermögen, die peripheren anticholinergen Wirkungen jedoch unvermindert oder sogar in verstärktem Maße besitzen, schienen zur Klärung dieser Frage geeignet.

Die Hemmung der bedingten Reaktion an nicht vortrainierten Tieren betrug bei

Scopolaminmethylbromid:

1 mg/kg (5 Tiere) 0 %, 0 %, 0 %, 30 %, 80 %

10 mg/kg (3 Tiere) 100 %, 100 %, 100 %;

Atropinmethylnitrat (Eumydrin):

50 mg/kg (5 Tiere) 0 %, 0 %, 20 %, 30 %, 50 %.

Die Wirksamkeit dieser quaternären Verbindungen war im Vergleich zu den entsprechenden tertiären also stark abgeschwächt. (Daß auch für quaternisiertes Scopolamin die Blut-Gehirnschranke nicht vollkommen undurchlässig ist, zeigen die von Vischer et al. nach hohen Dosen dieser Substanz beschriebenen Erregungssymptome). Trasentin, das sich vom Benactyzin lediglich durch das Fehlen einer Hydroxylgruppe unterschei-

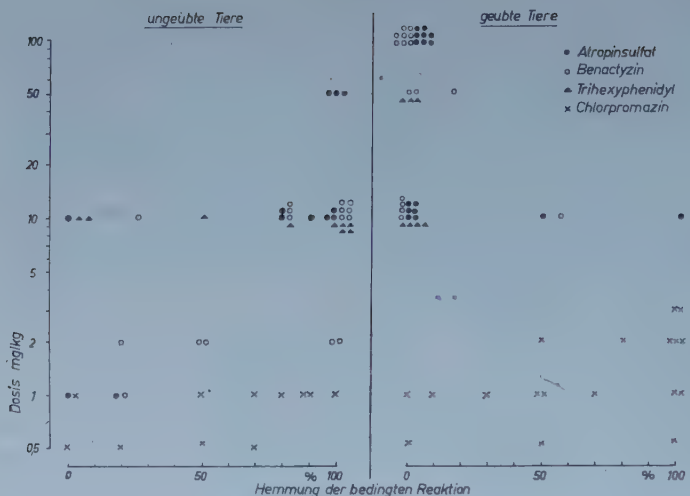


Abb. 3. Wirkung von Atropin, Benactyzin und Trihexyphenidyl bei ungeübten und geübten Ratten; Vergleich mit Chlorpromazin.

det, aber, im Gegensatz zu diesem keine stärkeren zentralen Wirkungen aufweist, jedoch peripher stark spasmolytisch wirkt, zeigte in drei Versuchen an nicht vortrainierten Tieren keine Hemmung der bedingten Reaktion. Die zentrale Genese der bei den tertiären scopolaminartigen Substanzen beobachteten Hemmwirkungen dürfte damit weitgehend gesichert sein. Diese Auffassung wird gestützt durch die Ergebnisse der folgenden Versuche, in denen die „Hemmwirkung“ von Scopolamin sich in einer vermehrten Reizbeantwortung äußert.

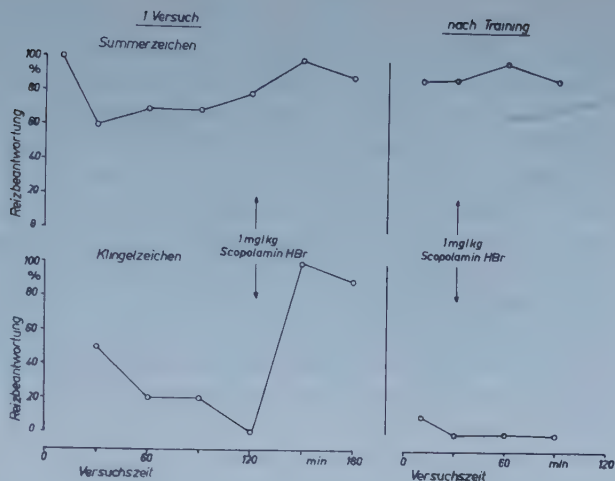
#### Diskriminationsversuche

Abb. 4 gibt einen derartigen Versuch wieder. Nach 2 Stunden hat das Tier einigermaßen gelernt, in der geforderten Weise zu reagieren: bei Ertönen des Summers, wie schon bisher, zu springen, bei Ertönen der Klingel dies jedoch zu unterlassen. Gibt man nun Scopolamin, so springt das Tier bei beiden akustischen Signalen, obwohl es beim Klingelzeichen an der Stange elektrische Schläge empfängt (weswegen es oftmals die Stange nur knapp berührt oder an ihr vorbeispringt). Läßt man die Glocke weiter tönen, so springt das Tier immer wieder. Nach 6maliger Einübung auf diese Unterscheidungsreaktion ist die Wirkung von Scopolamin nicht mehr vorhanden.

Bei 7 von 9 Tieren war nach Injektion von 1—3 mg/kg Scopolamin eine grundsätzlich gleichartige, wenn auch nicht immer gleich stark ausgeprägte Wirkung festzustellen. Bei 4 Tieren wurde 4—6maliges Training angeschlossen; die Wirkung von Scopolamin war danach weitgehend verschwunden oder nur mehr angedeutet vorhanden. Die stärksten und am längsten anhaltenden Effekte waren auch in diesen Versuchen — ähnlich wie bei der einfachen bedingten Reaktion — an den älteren Tieren festzustellen.



Abb. 4. Diskriminationsversuch. Wirkung von Scopolamin im ersten Versuch und nach sechsmaligem Training auf die Unterscheidungsreaktion; oben: Reizbeantwortung bei Ertönen des Summers (gefordert), unten: Reizbeantwortung bei Ertönen der Klingel (zu unterlassen). Näheres siehe Text.



### Auslöschversuche

Unter der Wirkung von 1 mg/kg Scopolamin kam es bei 6 von 10 Tieren zu einem Wiederaufleben der bedingten Reaktion. Bei 3 Tieren war die Wirkung so ausgeprägt, daß sie mehrere Tage hintereinander nach Verabfolgung von Scopolamin bis zu 50 mal an die Stange sprangen, trotzdem sie dort elektrische Schläge empfangen.

Die Hemmung der bedingten Fluchtreaktion in unseren Versuchen steht in gewissem Gegensatz zu der von *Jacobsen* und *Sonne* nach Benactyzin beobachteten Förderung der bedingten Reizbeantwortung bei der Anbahnung der bedingten Reaktion im Gellhornkäfig. In eigenen orientierenden Versuchen mit dieser Methodik, bei der der Fluchtweg der Tiere in der Horizontalen liegt, konnte unter der Wirkung von Benactyzin und Scopolamin ebenfalls eine gewisse Tendenz zu vermehrter Reizbeantwortung festgestellt werden. Von Bedeutung ist hierbei wohl die deutliche motorische Erregung der Tiere, die sich bei einer — der Ratte adäquaten — Fortbewegung in der Horizontalen auswirkt. Um eine Verbesserung des Lernvorganges handelt es sich jedenfalls nicht; dies zeigt der Abfall der Reizbeantwortungsquote nach Aufhören der Benactyzinzuführung (*Jacobsen* und *Sonne*).

### Diskussion

Die Versuche zeigen die Abhängigkeit der Wirkung von Scopolamin und ähnlicher Substanzen von der Bahnung der bedingten Fluchtreaktion. Nur solange diese unzureichend eingeschliffen ist, bleibt sie im Sinne der Hemmung beeinflußbar. Der Ablauf der gut gefestigten bedingten Reaktion wird dagegen beschleunigt. Es ist nicht verwunderlich, daß bei verschiedenen Individuen die Anbahnung sehr verschieden schnell und mitunter auch unvollständig erfolgt.

Die Berücksichtigung des Parameters Anbahnung dürfte zur Klärung mancher widersprechender Befunde über die Wirkung derartiger Substanzen beitragen: bei Benactyzin z. B. beobachteten Cook et al. keine Hemmung, Maffi sehr unterschiedliche Reaktion von Tier zu Tier und schließlich Gatti Auslöschung sowohl der bedingten als auch der unbedingten Fluchtreaktion, obwohl in allen Versuchen die Stabsprungmethode an Ratten verwendet worden war. In Versuchen mit der gleichen Methode waren Scopolamin, Atropin und andere Antiparkinsonsubstanzen ohne Hemmwirkung (Pfeiffer und Jenney; Healy und Jenney). Bei horizontalem Fluchtweg förderte Benactyzin den Ablauf der einfachen bedingten Reaktion, während eine etwas schwierigere Unterscheidungsreaktion vollkommen gehemmt wurde (Jacobsen und Sonne). Vergleichbar mit unseren Befunden ist die an Ratten im Irrgartenversuch beobachtete Leistungsverminderung durch Benactyzin (Kiesewetter et al.) sowie durch Atropin, Scopolamin und Parpanit (Michelson et al.). Die von Hearst an Ratten bei Verwendung einer „free operant technique“ beobachtete Beeinträchtigung des Diskriminationsvermögens und die Neigung zu Perseveration unter der Wirkung von Scopolamin zeigt manche Parallele zu unseren Beobachtungen. Auffällig hingegen ist, daß Dews an Tauben keine entsprechenden Wirkungen feststellen konnte.

Das Fehlen einer vergleichbaren unterschiedlichen Wirkung in Abhängigkeit von der Bahnung der bedingten Reaktion bei Chlorpromazin verdeutlicht die grundlegend andersartige Natur der durch Neuroleptica einerseits, durch scopolaminartige Substanzen andererseits bewirkten Hemmung. Ähnliche prinzipielle Wirkungsunterschiede zwischen den beiden Substanzgruppen zeigen auch die mit einer „free operant technique“ gewonnenen Befunde von Boren und Beyer sowie von Boren und Navarro.

Bei dem Versuch der — anthropomorphen — Deutung der Ergebnisse ist wohl an die beim Menschen unter der Wirkung von Benactyzin beobachtete Gedankenblockade (Larsen; Ayd; Hargraves et al.) und die bei Scopolamin und Atropin festgestellte Schwächung des Erinnerungsvermögens — insbesondere des Neugeächtnisses (Ostfeld et al.) zu denken. Eine unmittelbare Beziehung zu dem beim Menschen bei Solanaceenvergiftung auftretenden toxischen Delirium dürfte jedoch kaum vorliegen; sind doch die Tiere in ihrem Allgemeinverhalten nicht nachhaltig verändert, und die wirksamen Dosen liegen — zumindest bei Scopolamin — weit unter dem toxischen Bereich.

Die hier als wirksam befundenen Substanzen hemmen die elektrographische Weckreaktion im Cortex (Longo; Longo et al; Roger und Gastaut; Silvestrini). Die Aufhebung dieses Blocks der ‚arousal reaction‘ durch Eserin wird u. a. als Hinweis auf die cholinerge Natur des hierbei betroffenen Überträgermechanismus angesehen (Rinaldi und Himwich; Longo; Brücke et al.; Sailer und Stumpf); doch ist die Diskussion darüber noch im Gange. Versuche, den Angriffspunkt näher zu lokalisieren ergaben, daß er über dem Niveau des Mittelhirnes, möglicherweise im

diffusen thalamischen Projektionssystem zu suchen ist (Rothballer; Bradley und Elkes). Welche Veränderungen im Verhalten der Individuen dem durch scopolaminartige Substanzen bewirkten Block der ‚arousal reaction‘ entsprechen, ist heute noch weitgehend ungeklärt (White und Diagncault). Entgegen der klassischen Pavlov’schen Ansicht, wonach für das Zustandekommen bedingter Reaktionen transcortikale Neuronenverbindungen verantwortlich sind, haben neuere, insbesondere elektrophysiologische Untersuchungen die diesbezügliche Bedeutung subcortikaler Strukturen aufgezeigt (Roger und Gastaut; John und Killam). Es liegt nahe, die durch scopolaminartige Substanzen bewirkte Hemmung bedingter Reaktionen im Stadium ihrer Anbahnung mit einem subcortikalen, offenbar über dem Niveau des Mittelhirns liegenden Angriffspunkt in Zusammenhang zu bringen. Ob hierbei ein cholinergischer Mechanismus betroffen ist, kann nicht sicher entschieden werden.

Nach erfolgter Bahnung der bedingten Reaktion hat Scopolamin eine fördernde Wirkung auf den Ablauf derselben; sie äußert sich in einer Verkürzung der Reaktionszeit. Eine ähnliche Beschleunigung des Reaktionsablaufes ist bei Stimulantien wie Amphetamin und Coffein (Bättig und Grandjean), sowie LSD (Taeschler et al.) festgestellt worden. Die Beobachtung von Bradley und Key, daß LSD die Reizschwelle der durch akustische Stimulation hervorgerufenen elektrischen Weckreaktion im Cortex erniedrigt, wird mit einer derartigen Reaktionszeitverkürzung in Zusammenhang gebracht (Taeschler et al.). Unsere Versuche zeigen, daß auch bei Substanzen, welche diese Weckreaktion hemmen, die Reaktionszeit verkürzt sein kann. Die Dissoziation zwischen elektrischem Hirnstrombild und Verhalten der Individuen, wie sie erstmals von Wikler bei Atropin beschrieben wurde, betrifft also nicht nur eine „ungezielte“ Motilitätssteigerung, sondern auch eine gezielte Handlung — die allerdings zuvor ausreichend gebahnt sein muß.

Herrn Günter Probeck danke ich für wertvolle Mithilfe bei den Versuchen.

#### *Zusammenfassung*

Die Beeinflussung der bedingten Fluchtreaktion (pole climbing response) durch Scopolamin und verwandte Substanzen wurde an Ratten untersucht. Art und Ausmaß der Wirkung dieser Körper sind abhängig von der erfolgten Bahnung der bedingten Reaktion. Nicht genügend gefestigte Reaktionen werden gehemmt, gut gebahnte dagegen erfahren eine Beschleunigung. Am wirksamsten erwies sich Scopolamin; bei Benactyzin, Atropin und Trihexyphenidyl waren höhere Dosen erforderlich. Aus der ungleich schwächeren Wirkung entsprechender quaternärer Verbindungen wird auf den zentralen Mechanismus der beobachteten Wirkungen geschlossen. Grundlegend andersartig ist die Wirkung von Chlorpromazin; unabhängig von der erfolgten Bahnung der bedingten Reaktion führt es zu etwa gleichbleibender Hemmung derselben.

In Diskriminationsversuchen erhöht Scopolamin die Zahl unrichtiger Reizantworten; in Auslöschversuchen kommt es unter seiner Wirkung zum Wiederaufleben der bedingten Reaktion.

Die Befunde werden im Zusammenhang mit bekannten Daten über die Beeinflussung elektrischer Hirnpotentiale durch anticholinerge Substanzen und dem Mechanismus der Ausbildung bedingter Reaktionen diskutiert.



## Summary

The effect of scopolaminelike substances upon a conditioned reaction (pole climbing response) in rats was investigated. In the early stages of the conditioning process the reaction was inhibited; later on, when the conditioned reaction was well established, performance was enhanced. Scopolamine proved most, benactyzine, trihexyphenidyl and atropine less effective.

## Résumé

On examine l'action des substances semblables à la scopolamine sur une réaction de fuite conditionnée (rat grimpeur) Au début de la réaction conditionnée, celle-ci est gênée; mais plus tard, après entraînement elle est renforcée. La substance la plus active était la scopolamine; la bénactyzine, la trihexyphenidyle et l'atropine étaient moins actives.

## Schrifttum

- Ayd, F. J., Psychotropic Drugs. Amsterdam 1957, p. 548 — Bättig, K. et E. Grandjean, J. Physiol. **49** (1957): 41 — Boren, J. J. and K. H. Beyer, J. Pharmacol. Exper. Therap. **119** (1957): 134 — Boren, J. J. and A. P. Navarro, Fed. Proc. **17** (1958): 351 — Bradley, P. B. and J. Elkes, Brain **80** (1957): 77 — Bradley, P. B. and B. J. Key, Electroenceph. clin. Neurophysiol. **10** (1958): 97 — Brücke, F., S. Sailer u. Ch. Stumpf, Arch. exper. Path. Pharmacol. **232** (1958): 433 — Cook, L. and E. Weidley, Ann. N. Y. Acad. Sc. **66** (1957): 740 — Cook, L., E. Weidley, J. Deegan and P. A. Mattis, J. Pharmacol. Exper. Therap. **122** (1958): 14 A — Dews, P. B., J. Pharmacol. Exper. Therap. **115** (1955): 380 — ders., ebda **119** (1957): 343 — Gatti, G. L., Psychotropic Drugs. Amsterdam 1957, p. 125 — Hargraves, G. R., M. Hamilton and J. M. Roberts, Brit. med. J. **5014** (1957): 306 — Healy, S. T. and E. H. Jenney, Fed. Proc. **18** (1959): 400 — Hearst, E., J. Pharmacol. Exper. Therap. **126** (1959): 349 — Jacobsen, E. and E. Sonne, Acta pharmac. tox. **12** (1956): 310 — John, E. R. and K. F. Killam, J. Pharmacol. Exper. Therap. **125** (1959): 252 — Kieseewetter, R. u. M. Müller, Pharmazie **14** (1959): 84 — Larsen, V., Acta pharmac. tox. **11** (1955): 405 — Longo, V. G., J. Pharmacol. Exper. Therap. **116** (1956): 198 — Longo, V. G., G. P. von Berger and D. Bovet, J. Pharmacol. Exper. Therap. **111** (1954): 349 — Maffi, G., J. Pharmacy Pharmacol. **11** (1959): 129 — Michelson, M. J., E. K. Rozhkova u. N. V. Savateev, Bjull. eksper. biol. med. Moskva. **37** (1957): 7 — Ostfeld, A., R. Jenkins and R. Pasnau, Fed. Proc. **18** (1959): 430 — Pfeiffer, C. C. and E. H. Jenney, Ann. N. Y. Acad. Sc. **66** (1957): 753 — Rinaldi, F. and H. E. Himwich, A. M. A. Arch. Neurol. Psychiatr. **73** (1955): 387 — Roger, A. et H. Gastaut, Psychotropic Drugs. Amsterdam 1957, p. 252 — Rothballer, A. B., Electroenceph. clin. Neurophysiol. **8** (1956): 603 — Sailer, S. u. Ch. Stumpf, Arch. exper. Path. Pharmacol. **231** (1957): 63 — Silvestrini, B., Arch. internat. pharmacodyn. théor. **116** (1958): 71 — Taeschler, M., H. Weidmann u. A. Cerletti, Helvet. Physiol. Pharmacol. Acta **18** (1960): 43 — Visser, P. E., P. H. Seay, A. P. Tazelaar, W. Feldcamp and M. J. Van der Brook, J. Pharmacol. Exper. Therap. **110** (1953): 188 — White, P. R. and E. Daigneault, J. Pharmacol. Exper. Therap. **125** (1959): 339 — Wikler, A., Proc. Soc. exper. Biol. Med. **79** (1952): 261.

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. A. W. Forst)*

## **Der Einfluß von Nikotin auf den isolierten Sphinkter Iridis im Vergleich zu entsprechenden Wirkungen von Acetylcholin, Noradrenalin, Hexamethonium und Dihydroergotamin \***

*Von Otfried Butenandt*

Mit 9 Abbildungen

Eingegangen am 8. April 1960

Außer einer bekannten Wirkung auf die Ganglienzellen ruft Nikotin auch an Muskeln verschiedener Organe einen Effekt hervor. Dieser Effekt kann einerseits durch direkten Einfluß des Nikotins auf das Organ, andererseits durch nervöse Übertragung von Ganglien, die unter Nikotininwirkung stehen, hervorgerufen sein.

Soll ein direkter Effekt von Nikotin auf die glatte Muskulatur festgestellt werden, so muß als Testobjekt ein Organ gewählt werden, das im Bereich der Muskelzellen keine Ganglienzellen enthält. Diese Bedingung wird von der Iris des Auges erfüllt. *Perry*<sup>17</sup> injizierte einer Katze 250 mg Nikotin i. a. und erzeugte damit eine Kontraktion der Pupille; in diesem Stadium blieben postganglionär gesetzte Reize wirksam, während präganglionär gesetzte Reize unwirksam blieben. Nach Durchtrennen des kurzen Ciliarnerven hatte Nikotin keinen Effekt mehr auf die Pupille.

Beides spricht dafür, daß hier Nikotin am Ganglion angreift, die Kontraktion der Pupille also auf nervalem Wege ausgelöst wird. Demnach kann die Iris keine Ganglienzellen enthalten. Eine direkte Wirkung von Nikotin auf die Iris durch höhere Dosen ist damit jedoch noch nicht auszuschließen. *Schofield*<sup>24</sup> fand bei gleichen Untersuchungen durch hohe Konzentrationen Nikotin (3 mg/Liter entsprechen etwa  $10^{-2}$  Mol/Liter) eine Dilatation der Pupille, die er als unspezifische Reaktion ansah.

Die vorliegende Arbeit soll durch Untersuchungen am isolierten M. sphinkter iridis einen Beitrag zur Frage der direkten Wirkung von Nikotin auf die glatte Muskulatur liefern.

---

\* Herrn Prof. Dr. Dr. A. W. Forst zum 70. Geburtstag gewidmet.

### Methodik

#### 1. Präparate:

Die Untersuchungen wurden vorgenommen an Sphinkteren von Kalbs- und Schweinsaugen, die täglich vom Schlachthof geholt wurden. Es wurde Wert darauf gelegt, daß die Augen sofort nach Tötung der Tiere herausgeschnitten und in eisgekühlte Tyrodelösung gebracht wurden, in der sie bis zur Präparation der Sphinkteren blieben. Diese erfolgte in sauerstoffgesättigter Tyrodelösung<sup>23</sup>. Bis zur Präparation vergingen 1 bis 6 Stunden, da die Muskeln erst kurz vor Versuchsbeginn isoliert wurden. Die Augen länger als 6 Stunden ohne Sauerstoffdepot in der Augenkammer (Hess<sup>9</sup>) zu lassen, erwies sich als ungünstig, da die Empfindlichkeit auf elektrische Reize oder gegenüber den zur Untersuchung gelangenden Stoffen sinkt.

Die Sphinkteren kontrahieren sich bei der Präparation. Nach Einhängen in die mit Sauerstoff durchströmte Tyrodelösung der Registriervorrichtung bei 37° C läßt die Kontraktion der Schließmuskeln dann auf geringe passive Dehnung hin nach, bis sich ein Gleichgewicht zwischen aktiver und passiver Spannung eingestellt hat<sup>9</sup>. Vor Beginn der eigentlichen Versuche wurde jeder Muskel elektrisch durch einen Rechteckstrom von 1 msec Dauer gereizt und damit auf seine Brauchbarkeit geprüft.

#### 2. Registriervorrichtung:

Die Tonusänderungen der ringförmigen Muskeln wurden mit Hilfe eines Glasfadens, der mit 2 Haken versehen ist, auf einen kleinen isometrischen Hebel übertragen. Die Achse des Hebels besteht aus einem feinen Draht, dessen Torsion die Gegenkraft zur Spannungsentwicklung der Muskeln darstellt. Die Muskeln sind am Boden des Gefäßes fixiert. Mit Hilfe eines Feintriebes konnte der Abstand zwischen der unteren Halterung des Muskels und dem Glasfaden vergrößert werden; dadurch wurde die passive Spannung der Präparate erhöht. — Die Registrierung erfolgte durch einen Photokymographen mittels eines am Spiegel des Hebels reflektierten Lichtstrahls.

#### 3. Eichung:

Durch Anhängen von feinsten Gewichten wurde die Versuchsanordnung geeicht. 20 mg Belastung ergeben einen Ausschlag von 7,5 cm. Der Ausschlag ist proportional der Belastung. Vor jedem Versuch wurde erneut geeicht, um auf den Kurven gleichzeitig den Maßstab zu besitzen.

#### 4. Lösungen:

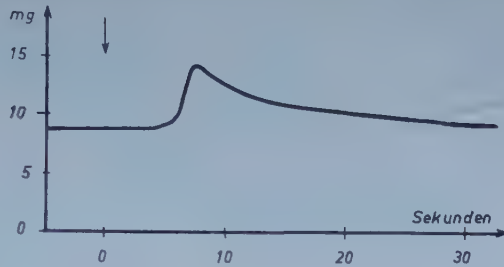
Die Präparate befinden sich in Tyrodelösung, die dauernd mit Sauerstoff durchperlt wird. Zu 9 ccm Tyrodelösung wurde bei den Versuchen jeweils 1 ccm einer bekannten Lösung aus der Verdünnungsreihe des zu untersuchenden Stoffes gegeben. Die Verdünnungsreihen wurden, ausgehend von einer molaren Lösung, im Verhältnis 1 : 10 mit Tyrodelösung hergestellt. Die Endkonzentration im Muskelbad beträgt dann  $\frac{1}{10}$  der Konzentration des zugeführten Stoffes aus der Verdünnungsreihe. Vor der Zugabe in das Muskelbad wurde die Wirkstofflösung auf 37° C vorgewärmt, um Temperaturschwankungen zu vermeiden. Die Lösungen mischen sich bei raschem Einspritzen in 1—2 Sekunden, wie Farbstoffversuche ergaben.

#### 5. Wirkstoffe:

Zur Untersuchung gelangten Acetylcholin, Noradrenalin, Nikotinbitartrat, Hexamethonium und Dihydroergotamin. Letzteres wurde freundlicher Weise von der Firma Sandoz A.G.-Nürnberg für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt.



Abb. 1. Wirkung von Acetylcholin (endliche Konzentration  $8 \times 10^{-9}$  Mol/l) auf den isolierten M. sphinkter iridis. Ordinate: Spannung des Muskels in Milligramm. Abszisse: Zeit in Sekunden. Das Acetylcholin wurde bei der Zeit 0 zugegeben.



Für einen Teil der Versuche wurde das Nikotinbitartrat nach der Methode von Forst<sup>6</sup> mit Tierkohle gereinigt. Damit sollten Verunreinigungen oder Zersetzungsprodukte entfernt werden, die die Ergebnisse verfälschen könnten. Die Untersuchungen mit gereinigtem Nikotin gegenüber ungereinigtem Nikotin ergaben keine Differenz der Wirkung, so daß auf die Reinigung bei der Mehrzahl der Untersuchungen verzichtet werden konnte.

### Ergebnisse der Untersuchungen

#### 1. Acetylcholin

Als Ausgangsspannung der Muskeln wurden etwa 5 mg Belastung gewählt. Damit war die Möglichkeit gegeben, eine Spannungszunahme oder Spannungsabnahme zu messen.

Die Muskeln wurden verschiedenen Acetylcholinmengen ausgesetzt. Es erfolgte eine Kontraktion, der sich ein etwas länger dauernder Spannungsabfall anschloß (Abb. 1). Der Beginn der Kontraktion setzt meistens sehr rasch ein, bei sehr hoher Dosierung ( $10^{-4}$  Mol/Liter) sofort. Bei geringerer Dosis beträgt die Latenzzeit etwa 3–6 Sekunden ( $10^{-8}$  molar). Setzt man dem gleichen Muskel mehrmals die gleiche Dosis Acetylcholin (ACh) zu, so reagiert der Muskel schneller. Zwischendurch muß jedesmal wiederholt mit frischer Tyrodelösung ausgewaschen werden. Nach der verkürzten Latenzzeit erfolgt fast immer die gleiche Kontraktion in gleicher Größe.

Die Dauer der Kontraktion bis zur größten Spannung schwankt zwischen 2–5 Sekunden. Diejenigen Muskeln, die in den ersten Stunden nach dem Töten des Tieres zur Untersuchung kamen, erwiesen sich als reaktionsfreudiger, d. h. die Anspannungszeit war kürzer als bei den Präparaten, die längere Zeit kühl aufbewahrt wurden.

Die Erschlaffung der Muskeln hängt im Wesentlichen von der Konzentration des einwirkenden Stoffes ab: In  $10^{-8}$  molarer Lösung dauert es 15–20 Sekunden, in  $10^{-9}$  molarer Lösung 10–15 Sekunden, bis der Ausgangswert wieder erreicht wurde. Nach einer hohen Dosis (etwa  $10^{-5}$  molar) kehrte die Spannung nicht wieder auf den Ausgangswert zurück. Dieser Resttonus ist umso größer, je größer die ACh-Dosis war.

Schwellendosis: Als Schwellendosis wird die geringste Dosis bezeichnet, die noch eine Kontraktion bewirkt. Nach mehrmaligem Auswaschen läßt sich die Kontraktion durch dieselbe Dosis wiederholen. Die Schwellendosis für ACh liegt zwischen  $5 \cdot 10^{-7}$  und  $5 \cdot 10^{-10}$  Mol/Liter.

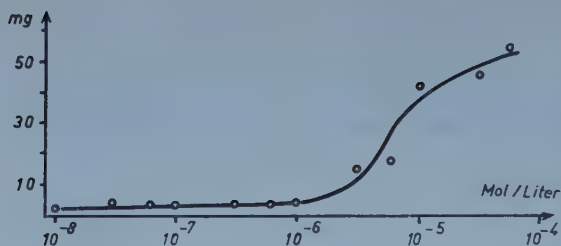


Abb. 2. Wirkung von Acetylcholin auf den M. sphinkter iridis in Abhängigkeit von der Dosis. Ordinate: Spannungszunahme des Muskels in Milligramm. Abszisse: Acetylcholin-Konzentration.

Die Größe der Kontraktion hängt von der Menge des zugeführten ACh ab. Steigert man die Dosis, so erhält man immer größere Kontraktionen. Die Dosis-Wirkungskurve verläuft S-förmig (Abb. 2).

## 2. Noradrenalin

Zunächst wurde der Muskel unter eine Spannung von 15 mg gesetzt. Manchmal läßt der Tonus der Sphinkteren daraufhin nach, so daß die Ausgangslage nicht immer auf 15 mg gehalten werden konnte.

Durch Hinzufügen von Noradrenalin nimmt der Tonus der Sphinkteren ab (Abb. 3). Dieser Spannungsabfall tritt erst nach einer kurzen Latenzzeit ein. Er läßt sich bei hoher Dosierung früher beobachten als bei geringer Dosierung. So tritt der Tonusabfall bei einer Lösung von  $10^{-5}$  molar im Mittel nach 7 Sekunden, bei einer Lösung von  $10^{-8}$  Mol/Liter erst nach durchschnittlich 11 Sekunden ein. Es kommen jedoch starke Schwankungen vor.

Der Tonusverlust geht nicht gleichmäßig vonstatten. Zunächst fällt die Spannung steil ab, um dann langsam in den Endwert überzugehen. Bei schwacher Dosierung ist der Spannungsabfall ausgeglichener. Gelegentlich, besonders nach einer sehr hohen Dosis ( $10^{-4}$  molar), steigt der Tonus zunächst etwas an — etwa 5 bis 10 mg —, ehe er abnimmt. Die Zeit, die der Muskel braucht, um die Endspannung einzunehmen, ist sehr verschieden. Sie betrug bei einem Muskel zwischen 15 und 100 Sekunden bei verschiedenen Konzentrationen.

Die Schwellendosis des Noradrenalin liegt bei  $10^{-9}$  Mol/Liter. Ein Muskel sprach schon auf  $10^{-10}$  Mol/Liter mit einem Tonusverlust von 2 mg an, bei geringerer Dosis läßt sich keine deutliche Wirkung mehr nachweisen. Einige Muskeln entspannten sich auch erst bei einer Konzentration von  $10^{-8}$  molar.

Steigert man die Dosis des zugeführten Noradrenalins, so ist der Spannungsabfall größer. Er ist etwa proportional der Wirkstoffkonzentration; auch hier findet man einen S-förmigen Kurvenverlauf (Abb. 4).

## 3. Nikotin

Als Anfangsbelastung wurden zunächst 5–10 mg vorgesehen, bei späteren Versuchen betrug sie etwa 15 mg. Diese Änderung erwies sich als nötig, weil Nikotin auf die Sphinkteren erschlaffend wirkte (Abb. 5).

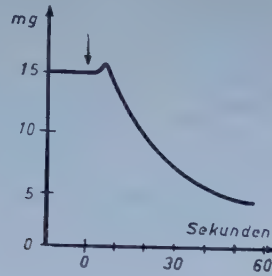


Abb. 3. Wirkung von Noradrenalin ( $10^{-6}$  Mol/l endliche Konzentration) auf den isolierten Sphinktermuskel. Ordinate: Spannung des Muskels. Abszisse: Zeit.

Stieg die Konzentration auf  $10^{-2}$  Mol/Liter, so findet sich häufig zuerst eine Tonuszunahme, dann erst eine Abnahme. Gelegentlich blieb diese Zunahme auch bestehen. Ein Muskel reagierte bei jeder Dosis mit einer kurzen Spannungszunahme von 2–3 mg, ehe er erschlaffte.

Die Latenzzeit ist sehr wechselnd. Nach sehr hohen Dosen beträgt sie im Mittel 5 Sekunden. Selten reagierte der Muskel sofort, d. h. noch während Nikotin zugeführt wurde. Andererseits findet man Muskeln, die erst nach 10 Sekunden zu erschlaffen beginnen. Auch bei einem Muskel treten sehr unterschiedliche Latenzzeiten auf.

Die Schwellendosis für Nikotin beträgt in den vorliegenden Versuchen zwischen  $10^{-4}$  und  $10^{-6}$  Mol/Liter. Die meisten Muskeln reagierten mit einer Erschlaffung bei  $10^{-5}$  Mol/Liter, viele brauchten jedoch das 5- bis 10 fache dieser Dosis. Eine geringere Menge brachte nur in wenigen Fällen Erfolg; in einem Fall genügten  $10^{-6}$  Mol/Liter.

Der Erfolg, der an den Sphinkteren durch Nikotinbitartrat hervorgerufen wird, ist umso größer, je höher die zugeführte Menge Nikotin ist (Abb. 6). Bei der Schwellendosis beträgt die Spannungsabnahme nur 1–2 mg, nimmt dann bei steigender Konzentration rasch zu. Bei hohen Dosen ( $10^{-2}$  bis  $10^{-3}$  Mol Nikotin/Liter) tritt oft keine weitere Zunahme der Wirkung ein; der Muskel behält in diesen Fällen immer noch einen Resttonus von einigen Milligrammen. Nur selten verlor ein Sphinkter seinen Tonus vollständig. Spannt sich der Muskel jedoch stark an, ehe er erschlafft, so resultiert meist eine höhere Restspannung, d. h. daß zwischen Anfangs- und Endspannung nur eine geringe Differenz besteht. Diese kann kleiner sein als bei schwächeren Reizen durch niedrigere Dosen. Gelegentlich blieb die Endspannung unter der Wirkung von  $10^{-2}$  Mol/Liter auch höher als der Anfangstonus.

#### 4. Hexamethonium

Nach Hexamethonium erschlaffen die Sphinkteren der Iris. Die Muskeln wurden zu Beginn der Versuche auf eine Spannung von etwa 15 mg gebracht. Unter dem Einfluß von Hexamethonium läßt diese nur wenig nach. Auch nach einer hohen Dosis verringert sich der Tonus nur um etwa  $\frac{1}{3}$  seines Ausgangswertes. Gelegentlich zeigt sich direkt nach der Zufuhr des Wirkstoffes eine kurze Kontraktion von wenigen Milligramm.



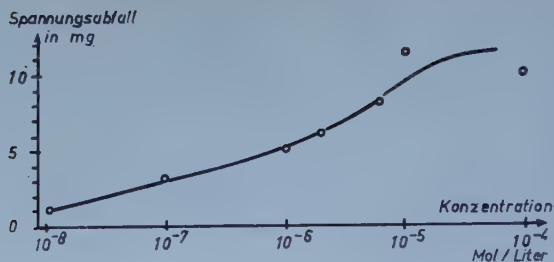


Abb. 4. Wirkung von Noradrenalin auf den M. sphinkter iridis in Abhängigkeit von der Dosis. Ordinate: Spannungsabfall in Milli-gramm.

Die Latenzzeit ist ziemlich konstant. Bis auf wenige Ausnahmen beträgt sie 8—10 Sekunden unabhängig von der Dosis. Einmal reagierte ein Muskel auf  $10^{-3}$  Mol Hexamethonium/Liter sofort. In einigen Fällen betrug die Latenzzeit 3—5 Sekunden. Selten dauerte es bei geringerer Menge des Reizstoffes auch länger, bis der Muskel zu erschlaffen begann.

Der Spannungsabfall selbst geht meist langsam und gleichmäßig vonstatten. Bei einem Abfall von 5 mg dauert er länger als bei einem Abfall von 2,5 mg (45 bzw. 18 Sekunden). Bei anderen Versuchen blieb die Dauer der Tonusabnahme annähernd gleich (25—30 Sekunden), es kommen jedoch auch noch längere Zeiten vor. Eine schnellere Reaktion auf hohe Dosen im Vergleich zu kleinen Dosen läßt sich nicht beobachten.

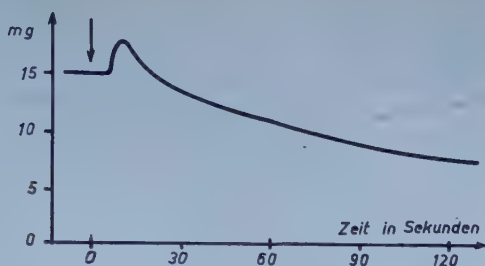
Die Wirkung des Hexamethoniums zeigt sich schon in Verdünnungen von  $10^{-7}$  bis  $10^{-8}$  Mol/Liter. Die Schwellendosis betrug in der Mehrzahl der Fälle etwa  $5 \cdot 10^{-8}$  Mol/Liter. Unterhalb dieser Grenze findet man nur noch vereinzelt sichere Effekte an den Sphinkteren.

Bei steigender Konzentration ist auch die Wirkung größer. Es wird jedoch rasch eine konstante Größe des Tonusabfalles erreicht, die bei weiter ansteigender Konzentration nicht mehr überschritten wird (Abb. 7). Das ist bei etwa 5 bis 5,5 mg Tonusverlust von 14 bis 16 mg Ausgangslage der Fall. Nur einmal ließ die Muskelkraft von 14 bis auf 5 mg nach bei einer Lösung von  $10^{-3}$  Mol Hexamethonium/Liter.

##### 5. Wirkung von Hexamethonium und Nikotin bzw. Noradrenalin

Nikotinbitartrat und Noradrenalin bewirken auch unter gleichzeitigem Einfluß von Hexamethonium eine Erschlaffung der Sphinkteren. Da die Muskeln auch nach Hexamethonium erschlaffen, ist der Gesamteffekt größer. Wird Nikotin bzw. Noradrenalin vor Hexamethonium gegeben, so ändert sich auch an dessen Wirkung nichts.  $10^{-4}$  oder  $10^{-3}$  Mol Hexamethonium/Liter wurden den Präparaten zugeführt und der Effekt gemessen. Anschließend wurde ausgewaschen und die Reaktion auf Nikotin oder Noradrenalin bestimmt. Dazu wurden  $10^{-5}$  oder  $10^{-6}$  Mol Noradrenalin/Liter den Muskeln zugefügt; die Menge des Nikotins betrug  $10^{-4}$  Mol/Liter. Damit waren Vergleichswerte für die Versuche mit mehreren der angegebenen Stoffe gleichzeitig gegeben.

Abb. 5. Wirkung von Nikotin-Bitartrat (10-4 Mol/l) auf den M. sphinkter iridis. Ordinate: Spannung des Muskels. Abszisse: Zeit.



Jetzt wurde Hexamethonium und anschließend Nikotin (bzw. Noradrenalin) gegeben; beim nächsten Versuch zuerst Nikotin oder Noradrenalin und dann Hexamethonium. Schließlich wurde beides zusammen dem Muskelbad beigegemengt.

Die Größe des Spannungsabfalles auf die einzelnen Reizstoffe hin bleibt auch nach vorheriger Gabe eines anderen Stoffes fast gleich. Geringe Schwankungen kommen vor. Jedesmal vor Zufügen eines neuen Stoffes wurde wieder eine Ausgangsspannung von 15 mg hergestellt. Gibt man beide Wirkstoffe zusammen, so addieren sich beide Wirkungen. Das gilt sowohl für die Kombination von Noradrenalin mit Hexamethonium als auch für die Kombination von Nikotin mit Hexamethonium (s. Tab. 1).

Tabelle 1

Wirkstoff	Tonusverlust
Versuch 87	
Nikotin . . . . .	5 mg
Hexamethonium . . . . .	4 mg
Nikotin nach Hexamethonium . . . . .	4 mg
Hexamethonium nach Nikotin . . . . .	4 mg
Nikotin u. Hexamethonium . . . . .	8,5 mg (statt 9 mg)
Versuch 81	
Noradrenalin . . . . .	9,5 mg
Hexamethonium . . . . .	5,5 mg
Noradrenalin u. Hexamethonium . . . . .	15,5 mg (statt 15 mg)

Die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt eines der drei Stoffe bleibt am gleichen Muskel bis auf eine kleine Differenz immer gleich. Es spielt hierbei keine Rolle, ob direkt vorher schon ein anderer Stoff gegeben wurde. Gibt man zwei Stoffe gleichzeitig, so ist die Latenzzeit meist deutlich verkürzt.

Auch die Zeit, während der sich der Muskel entspannt, ändert sich nicht wesentlich. Kleine Unterschiede lassen sich feststellen. Gibt man zwei Stoffe gleichzeitig, so dauert es länger, bis der dadurch bedingte größere Tonusverlust beendet ist.

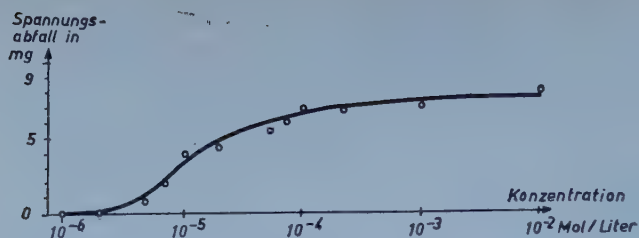


Abb. 6. Dosis-wirkungskurve für Nikotin-Bitartrat. Ordinate: Spannungsabfall in Milligramm.

## 6. Dihydroergotamin

Dihydroergotamin (DHE) bewirkt eine Spannungszunahme der Sphinkteren. Gelegentlich tritt noch während des Zuführens des Agens eine geringe Tonusabnahme auf. Der Anstieg des Tonus setzt dann nach 10 bis 20 Sekunden ein. Nach geringen Dosen läßt sich meistens eine um wenige Sekunden verlängerte Latenzzeit beobachten. Der Unterschied fällt aber nicht besonders auf, da die Konzentration in engen Grenzen bleibt.

Die Zeit, in der sich der Muskel kontrahiert, ist sehr verschieden: bei einigen dauert der Vorgang 40—60 Sekunden, bei anderen über 90 Sekunden. Steigt der Tonus nach der doppelten Menge DHE stark an, so erstreckt sich der Effekt auch über längere Zeit. Bleibt der Tonusanstieg bei erhöhter Dosis jedoch annähernd gleich, so verkürzt sich die Zeit, in welcher der Muskel sich entspannt.

Die Reizschwelle des DHE liegt bei etwa  $10^{-4}$  Mol/Liter. Einmal ergab sich schon bei  $3 \cdot 10^{-5}$  Mol/Liter eine Spannungsverstärkung von 2 mg, während unterhalb dieser Menge keine eindeutige Wirkung mehr nachzuweisen war. Bei diesem Versuch nahm der Muskelzug bei Reizen durch  $10^{-4}$  Mol/Liter um 4 mg zu, während bei der dreifachen Dosis bereits ein Anstieg um 20 mg zu registrieren war. Im Allgemeinen betrug der Tonusanstieg nicht so hohe Werte, sondern hielt sich um 5—8 mg.

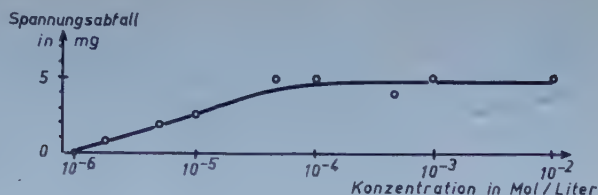
Bei allen Versuchen wurde möglichst eine Ausgangslage von 5—7 mg angestrebt. In einem Fall wurde derselbe Muskel mit der gleichen Menge DHE ( $3 \cdot 10^{-4}$  Mol/Liter) bei verschiedener Anfangsspannung gereizt. Je höher die Grundspannung ist, desto geringer ist die Spannungszunahme.

## 7. Wirkung von Noradrenalin nach DHE

Zunächst wurde dem Muskelbad DHE zugeführt. Nachdem die neue Gleichgewichtslage eingetreten war, wurde Noradrenalin hinzugefügt. Die Reaktion darauf war bei den einzelnen Muskeln verschieden: eine besondere Rolle spielt dabei verständlicherweise die Konzentration. Noradrenalin wurde in einer Dosierung von  $10^{-6}$  bis  $10^{-5}$  Mol/Liter verwandt. Vor der ersten DHE-Gabe wurde jeweils ein Versuch mit Noradrenalin gemacht, um einen Vergleichswert zu bekommen. Eventuell wurde dies während der Versuchsreihe nochmals wiederholt. Die gewählte Menge des Noradrenalins sicherte nach früheren Versuchen einen deutlichen Effekt. Die Menge des DHE wechselte zwischen  $10^{-4}$  und  $5 \cdot 10^{-4}$  Mol/Liter.



Abb. 7. Wirkung von Hexamethonium auf den M. sphinkter iridis in Abhängigkeit von der Dosis. Ordinate: Spannungsabfall.



Die Wirkung von  $10^{-5}$  Mol Noradrenalin/Liter tritt auch noch nach  $5 \cdot 10^{-4}$  Mol DHE im Liter auf. Die Tonusabnahme bleibt hierbei etwa gleich groß. Nimmt man nur  $5 \cdot 10^{-6}$  Mol Noradrenalin/Liter, so konnte keine erschlaffende Wirkung mehr festgestellt werden (Abb. 8). In einem Versuch zeigte der Muskel nach Zuführen einer  $10^{-5}$ -molaren Noradrenalin-Lösung einen Tonusverlust nach vorheriger Gabe von  $3 \cdot 10^{-4}$  Mol DHE/Liter. Nach  $4,5 \cdot 10^{-4}$  Mol/Liter erfolgte bei gleicher Noradrenalin-Konzentration eine kurze Kontraktion; dann stellte sich der Muskel wieder auf die Ausgangsspannung ein. Als die Dosis des DHE nochmals erhöht wurde, zeigte der Muskel eine deutliche Tonuszunahme.

Bei einer geringeren Menge Noradrenalin ( $5 \cdot 10^{-6}$  oder  $10^{-6}$  Mol/Liter) läßt sich häufiger die Wirkung dieses Stoffes durch DHE unterdrücken. Dazu wurde meistens eine Konzentration von  $3 \cdot 10^{-4}$  Mol DHE/Liter benötigt, jedoch genügte gelegentlich auch schon weniger.

Der Wirkungseintritt nach Noradrenalin-Zugabe wird nicht beschleunigt oder hinausgezögert, wenn vorher DHE zugeführt worden war. Tritt unter DHE-Einfluß noch eine Erschlaffung auf Noradrenalin ein, so verläuft diese meistens viel langsamer; es wird etwa die doppelte Zeit benötigt.

#### 8. Wirkung von Nikotin nach Dihydroergotamin

Zunächst wurde Nikotin allein als Vergleichswert an den Iris-Schließmuskeln geprüft. Die Dosis betrug  $10^{-4}$  bis  $10^{-6}$  Mol/Liter. Anschließend wurde mit frischer Tyrodelösung mehrmals ausgewaschen und dann DHE in derselben Konzentration wie bei den Versuchen mit Noradrenalin gegeben ( $10^{-5}$  bis  $5 \cdot 10^{-4}$  molare Lösungen).

Die Wirkung jeder Nikotingabe trat auch nach DHE auf (Abb. 9). Die Tonusabnahme bleibt dabei in ihrer Größe meistens gleich, unabhängig davon, ob der Muskel unter dem Einfluß von DHE steht oder nicht. Gelegentlich ist der Tonusverlust auch etwas verringert oder vergrößert, wenn vorher DHE gegeben worden ist. In keinem Fall wurde die Nikotinwirkung durch Dihydroergotamin unterdrückt.

Der Wirkungseintritt verzögert sich um wenige Sekunden, der Muskel entspannt sich etwas langsamer, wenn er mit DHE vorbehandelt ist.

Neben der Erschlaffung trat bei einigen Versuchen zunächst auch wieder eine kurze geringe Kontraktion auf, die aber rasch in die Erschlaffung übergeht. Dieser Effekt konnte schon früher bei den Versuchen mit Nikotin an einigen Sphinkteren gezeigt werden.

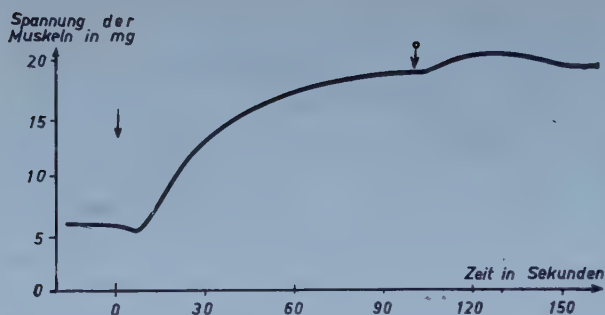


Abb. 8. Hemmung der Noradrenalinwirkung durch Dihydroergotamin. Bei Zeit 0 wurde Dihydroergotamin ( $3 \times 10^{-4}$  Mol/l endliche Konzentration) zugesetzt, beim zweiten Pfeil Noradrenalin ( $10^{-6}$  Mol/l).

### Besprechung der Ergebnisse

Acetylcholin bewirkt am isolierten Sphinkter iridis eine rasch einsetzende Spannungszunahme, die etwa 15–20 Sekunden andauert. Bei höheren ACh-Konzentrationen bleibt in der Regel eine Restspannung von etwa 30–50 % der ursprünglichen Spannungsentwicklung zurück. Das Phänomen der initialen Kontraktion war schon länger bekannt: Hess<sup>9</sup> deutet das anschließend einsetzende Nachlassen der Spannung dahin, daß einerseits die Gegenkraft der Registriervorrichtung größer als vorher ist, und der Muskel daraufhin mit einer passiven Dehnung antwortet. Andererseits nimmt er eine Zersetzung des ACh durch die Gewebs-Cholinesterase an. Die Restspannung — vor allem nach höheren Dosen — beruht demnach auf einem ACh-Gleichgewicht in der Badeflüssigkeit.

Um die Wirkung kleinster ACh-Mengen noch feststellen zu können, wird deshalb die initiale Kontraktion der Präparate ausschlaggebend sein; denn diese tritt schon bei geringerer Dosierung ein. In früheren Arbeiten<sup>1, 8, 11, 16, 23</sup> wird die Reizschwelle in verschiedener Größe angegeben mit  $5 \cdot 10^{-7}$  bis  $3 \cdot 10^{-6}$  Mol/ACh pro Liter. In den vorliegenden Versuchen gelang es aber, mit  $10^{-9}$  bis  $10^{-8}$  Mol/Liter noch eine Kontraktion hervorzurufen. Bei steigender Konzentration ergibt sich eine typische, S-förmige Dosis-Wirkungskurve<sup>11, 16</sup>. Die maximale Kontraktionsfähigkeit der Kalbs-Sphinkteren betrug zwischen 60–80 mg.

Die Tonusänderungen verlaufen träge (Hess<sup>9</sup>). Die Latenzzeit hängt zum Teil davon ab, wie schnell der Wirkstoff den Muskel und dann die Rezeptoren erreicht. Damit lassen sich geringe Differenzen erklären.

Ein Erschlaffen der Sphinkteren auf Adrenalin stellte schon Poos<sup>19</sup> fest. Die Frage einer Doppelinnervation an einem glatten Muskel wurde von Koella und Rüegg<sup>15</sup> wieder aufgegriffen. Danach tritt eine deutliche Tonusabnahme nach Adrenalin auf, die um so prägnanter ist, je größer die Ausgangsspannung der Präparate war. Es wird hervorgehoben, daß stark tonisierte Muskeln schon bei kleineren Mengen ansprachen als solche mit geringerem Tonus. Obwohl immer versucht wurde, die gleiche Ausgangslage des Tonus zu erreichen, stellte sich bei einigen Sphinkteren

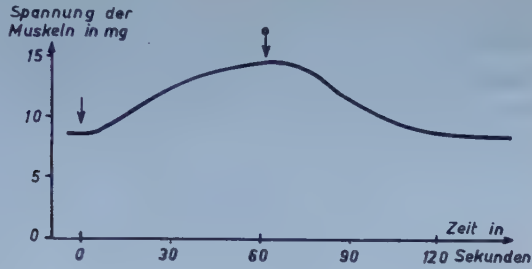


Abb. 9. Wirkung von Nikotin bei Anwesenheit von Dihydroergotamin. Erster Pfeil bei Zeit 0: Dihydroergotamin ( $3 \times 10^{-4}$  Mol/l); zweiter Pfeil:  $10^{-8}$  Mol/l Nikotin-Bitartrat.

ein niedrigerer Tonus ein; bei diesen wurde häufiger eine etwas höhere Schwellendosis ( $10^{-8}$  molar) benötigt, um einen deutlichen Abfall des Tonus zu erreichen. Dies läßt sich wohl schon aus rein mechanischen Gesichtspunkten erklären.

Ein Erschlaffen der Muskeln ließ sich in den vorliegenden Versuchen schon mit Konzentrationen von  $10^{-8}$  bis  $10^{-10}$  Mol Noradrenalin/Liter auslösen. In früheren Arbeiten werden höhere Dosen als Schwellendosis angegeben, die bei  $10^{-4}$  bis  $10^{-8}$  g/ml — das sind etwa  $6 \cdot 10^{-4}$  bis  $6 \cdot 10^{-6}$  Mol/Liter — liegen <sup>1, 8, 15, 23</sup>. Der Tonusverlust betrug je nach der Größe der Dosis 1 bis 13 mg, das entspricht bis zu 84 % der Ausgangslage. Auch bei Noradrenalin findet sich eine dosisabhängige Wirkung. Bei großer Noradrenalingabe sinkt der Tonus auf eine Ruhelage, die durch weiteres Steigern der Konzentration nicht mehr unterschritten wird. Meist beträgt diese Ruhelage noch wenige Milligramm, andererseits konnte auch ein völliges Absinken der Spannung beobachtet werden. Die Erschlaffung trat sowohl bei großer Spontankontraktion wie auch bei Spannung infolge passiver Dehnung hin ein. Hess und Mitarbeiter <sup>11</sup> zeigten ebenfalls diese Erschlaffung, eventuell vollen Rückgang des Tonus.

Die Reaktion setzt im Allgemeinen sehr rasch ein, um dann langsam auszuklingen. Auch Rüegg und Hess geben schon an, daß die Erschlaffung relativ rasch verläuft. Es ergibt sich aus ihrer Arbeit hierfür eine Zeit von etwa 30 Sekunden. Die in den vorliegenden Versuchen gemessenen sehr unterschiedlichen Zeiten des Reaktionsablaufes deuten wohl auf die unterschiedliche Empfindlichkeit der Präparate hin.

Die Ursache für geringe Spannungszunahmen, die gelegentlich der erschlaffenden Noradrenalinwirkung vorausgehen, wird von Koella und Rüegg <sup>15</sup> damit erklärt, daß für Acetylcholin und Adrenalin verschiedene Rezeptoren vorhanden sind, die jedoch — wenn auch nur schwach — ebenfalls auf den Reiz durch den entgegengesetzten Wirkstoff ansprechen. Danach wäre ein initiales Nachlassen der Spannung auf ACh hin auf das Einwirken am Adrenalin-Rezeptor zurückzuführen, eine initiale Kontraktion nach Noradrenalin auf das Einwirken am ACh-Rezeptor. Auf diese Weise ließen sich gegensinnige Reaktionen erklären.

Die Wirkung des Nikotinbitartrates auf die isolierten Sphinkteren ist noradrenalinähnlich: es tritt Erschlaffung ein. Um den gleichen Effekt



wie  $10^{-9}$  Mol Noradrenalin/Liter durch Nikotin zu erhalten, muß die Konzentration etwa das 10000fache betragen ( $10^{-5}$  molar). Wie aus den Versuchen hervorgeht, findet man bei Noradrenalin gelegentlich zunächst eine kurze Kontraktion; die gleiche Erscheinung beim Nikotin ließe sich vielleicht ähnlich erklären durch eine vorübergehende Reizung der ACh-Rezeptoren.

Der Abfall des Tonus nach Nikotin vollzieht sich etwa in der gleichen Zeit wie nach Noradrenalin. Beidesmal richtet sich der zeitliche Verlauf des Abfalls nach der Dosis, andererseits auch nach der Bereitschaft zum Erschlaffen. Auf Grund dieser übereinstimmenden Effekte liegt der Schluß nahe, daß hier kein direkter Nikotineinfluß vorliegt, sondern eine Erregung sympathischer Elemente, die mit einer Adrenalin-Ausschüttung antworten. Ganglienzellen konnten allerdings bisher nicht in der Iris festgestellt werden; auch aus der Arbeit von *Perry* und *Talesnik*<sup>17</sup> läßt sich schließen, daß keine Ganglienzellen vorhanden sind, auf die Nikotin einwirken könnte: auf intraarteriell gegebenes Nikotin trat eine Verengung der Pupillen am Versuchstier ein, die jedoch nach Durchtrennen der kurzen Ciliarnerven nicht mehr auftrat. Der Effekt ist also auf die Erregung parasympathischer Ganglien zurückzuführen; da an der Iris nur eine nervös übertragbare, jedoch keine direkte Miosis eintritt, befinden sich hier wahrscheinlich keine Ganglien mehr. Dasselbe gilt von den Untersuchungen von *Schofield*<sup>24</sup>, der statt einer Kontraktion eine Dilatation der Pupille beschrieb. *Burn* und Mitarbeiter<sup>3</sup> nehmen allerdings an, daß Nikotin durch Freisetzen von Noradrenalin aus chromaffinen Zellen wirkt, die in der normalen Iris von Katzen gefunden wurden.

Um den Nikotineinfluß über Ganglienzellen experimentell auszuschließen, wurde dem Muskelbad ein Ganglienblocker — Hexamethonium — hinzugefügt. Wirkt Nikotin nur über Ganglien, so dürften die Muskeln nun nicht mehr erschlaffen<sup>5</sup>. Da Hexamethonium ebenfalls einen erschlaffenden Effekt besitzt, muß man solange mit der Nikotinzufuhr warten, bis sich eine neue Ruhelage eingestellt hat. Die Reaktion auf Nikotin bleibt unverändert, gleichgültig, ob Hexamethonium vorhanden ist oder nicht. Die Wirkung wird also nicht von Ganglienzellen übertragen.

Um auszuschließen, daß Adrenalin an anderen Stellen im Muskel, etwa den sympathischen Nervenenden, durch Nikotinbitartrat freigesetzt wird, wurde der Tyrodelösung Dihydroergotamin hinzugefügt. Von den Mutterkornalkaloiden ist bekannt, daß sie den Adrenalineffekt unterdrücken, erstmals untersucht von *Dale*<sup>4</sup> an verschiedenen Organen mit glatter Muskulatur, später durch *Rothlin* an glatten Muskeln des Darmes, des Uterus und der Samenblasen<sup>20</sup>. Letzterer stellte fest, daß die hydrierte Form stärker wirksam war als die nicht hydrierte Form<sup>21, 22</sup>; qualitativ ändert sich die Wirkung nicht. *Kitahara*<sup>14</sup> zeigte an Irissphinkteren, daß auch hier die lähmende Kraft des Adrenalins durch Ergotamin gehemmt wird. Für DHE zeigte *Hess*<sup>10, 11, 12</sup> den gleichen Effekt an isolierten Augenmuskeln. *Boros* und *Takáts*<sup>2</sup> konnten bei ihren Untersuchungen

mit Hydergin jedoch keine Aufhebung der Adrenalinwirkung beobachten. In den vorliegenden Versuchen konnte es erreicht werden, die Noradrenalin-Reaktion zu hemmen. Reicht die DHE-Menge nicht aus, den Noradrenalineinfluß zu unterdrücken, so hemmt sie doch deutlich Ablauf und Größe des Tonusverlustes.

Wird statt des Noradrenalins Nikotin als adrenalinähnlich wirkende Substanz hinzugefügt, so ändert sich die Nikotinwirkung nicht unter DHE-Einfluß. Danach läßt sich die Annahme, daß Adrenalin durch Nikotin freigesetzt wird, nicht mehr aufrechterhalten. Das Nachlassen des Tonus am isolierten Sphinkter Iridis beruht also auf einer Wirkung des Nikotins selbst.

Im Gegensatz zum Irismuskel wird das isolierte ganglienfreie Herz von *Aplysia limacina* durch Nikotin ähnlich wie durch Acetylcholin beeinflusst (allerdings in  $10^{-6}$ facher Konzentration<sup>7</sup>). Da ACh am *Aplysia*herzen die spontane Spannungsentwicklung vermindert<sup>19</sup>, besteht hinsichtlich der Nikotineinwirkung eine gewisse Parallele zum Irismuskel des Warmblüters. Doch schließt gerade die unterschiedliche Beeinflussung durch Acetylcholin einen zu weit gehenden Vergleich beider Gewebsarten aus.

Hexamethonium ruft in vivo eine Dilatation der Pupillen hervor<sup>24, 25</sup>, ebenso wie Tetraäthylammonium, die aber durch eine Lähmung der Ciliarganglien zustandekommt<sup>13</sup>. An den isolierten Sphinkteren zeigte sich auf Hexamethonium ( $4 \cdot 10^{-6}$  Mol/Liter) hin eine Spannungsabnahme, die als direkte Muskelwirkung aufgefaßt werden muß. Kombiniert man Hexamethonium mit Nikotin oder Noradrenalin, so summieren sich die Wirkungen. Man findet auch keine Wirkungsänderung, wenn die Stoffe nacheinander zugeführt werden.

Dihydroergotamin bewirkt am isolierten Sphinkter eine Tonuszunahme. Die stimulierende Wirkung des Ergotamins wurde schon frühzeitig von Dale<sup>4</sup> an Organen mit glatter Muskulatur gezeigt, darunter auch am Sphinkter iridis. Dasselbe Ergebnis berichten auch andere Autoren<sup>14, 18</sup>. Die Tonuszunahme durch die Dihydroverbindung in den vorliegenden Untersuchungen könnte eine direkte Wirkung ähnlich der der nicht hydrierten Substanz sein oder auf einer adrenolytischen Wirkung beruhen, wenn man annimmt, daß gewebeeigene sympathicomimetische Amine die Höhe der Grundspannung beeinflussen.

#### Zusammenfassung

1. Nikotin bringt die Irissphinkteren ähnlich wie Noradrenalin zum Erschlaffen. Die Schwellendosis für Nikotin liegt bei  $10^{-5}$  Mol/Liter. Im Gegensatz zum Noradrenalin kann die Nikotinwirkung auf den Sphinktermuskel nicht durch Dihydroergotamin verhindert werden. Auch nach einem Ganglienblocker — Hexamethonium — tritt die Nikotinwirkung auf, so daß angenommen wird, der Entspannungseffekt des Nikotins beruhe auf einer direkten Einwirkung der Substanz auf den Sphinkter Iridis als Erfolgsorgan.
2. Es wird die Empfindlichkeit der Irismuskeln gegenüber Noradrenalin verschiedener Konzentration geprüft. Die geringste spannungsvermindernde Dosis liegt bei  $10^{-9}$  Mol/Liter. Sie ist damit 10000fach geringer als die wirkungsgleiche Nikotindosis.

3. Acetylcholin bewirkt am Sphinkter Iridis nach einer initialen Kontraktion eine Spannungszunahme. Die Schwellendosis liegt bei etwa  $10^{-8}$  Mol/Liter ACh.
4. Hexamethonium führt zu einem geringen Spannungsabfall. Die Schwellendosis liegt bei  $10^{-7}$  Mol/Liter.
5. Dihydroergotamin bewirkt eine geringe Tonuszunahme. Die Schwellendosis liegt mit  $10^{-4}$  Mol/Liter noch höher als die von Nikotin.

#### Summary

Nicotine, Noradrenaline and Hexamethonium diminish the tension of the iris sphincter muscle (Minimal effective dose of Nic. is " $10^{-5}$  Mol/Litre", of Noradr. " $10^{-9}$  Mol/Litre" and of Hexam. " $10^{-7}$  Mol/Litre"). The effect of Nicotine cannot be influenced by adding Dihydroergotamine or Hexam. Hence we assure that Nicotine by itself has a definite effect on the sphincter muscle, given solutary or in combination. Acetylcholine and Dihydroergotamine elevate the tension of the iris sphincter muscle. (Minimal effective dose of Acetylch. is " $10^{-8}$  Mol/Litre", of Dihydroerg. " $10^{-4}$  Mol/Litre").

#### Résumé

Nicotine, Noradrenaline et Hexamethonium diminuent la tension du constricteur d'iris (la plus petite dose effective de Nicot. est " $10^{-5}$  Mol/litre", de Noradr. " $10^{-9}$  Mol/litre" et de Hexam. " $10^{-7}$  Mol/litre"). L'effet de Nicotine ne peut pas être influencé par Dihydroergotamine ou Hexamethonium. C'est pourquoi on croit que Nicotine elle-même produit un effet direct sur le constricteur d'iris. Acetylcholine et Dihydroergotamine élèvent la tension du constricteur d'iris isolé (la plus petite dose effective d'Acetylch. est " $10^{-8}$  Mol/litre", de Dihydroerg. " $10^{-4}$  Mol/litre").

#### Schrifttum

- 1 Bean, J. W. u. D. F. Bohr, Amer. J. Physiol. **133** (1941): 106 — 2 Boros, B. u. I. Takáts, Klin. Mbl. Augenhk. **135** (1959): 538 — 3 Burn, J. H., E. H. Leach, M. J. Rand u. J. W. Thompson, J. Physiol. **148** (1959): 332 — 4 Dale, H. H., J. Physiol. **34** (1906): 163 — 5 Feldberg, W., J. Physiol. **113** (1951): 483 — 6 Forst, A. W., Arch. exper. Path. Pharmac. **201** (1943): 261 — 7 Forst, A. W. u. M. Reiter, XX. Internat. Physiol. Kongreß Brüssel Abstracts 1956, S. 301 — 8 Gunter, M. u. M. G. Mulinos, Arch. internat. pharmacodyn. thérap. **62** (1939): 33 — 9 Hess, W. R., Helvet. physiol. acta **7** (1949): 178 — 10 ders., Arch. exper. Path. Pharmac. **219** (1953): 284 — 11 Hess, W. R., W. Koella u. Th. Szabo, Zschr. exper. Med. **115** (1950): 481 — 12 Hess, W. R. u. W. Koella, Zschr. exper. Med. **116** (1950/51): 431 — 13 Heymans, C. u. A. Hoorens, Arch. internat. pharmacodyn. Thérap. **80** (1949): 347 — 14 Kitahara, S., Acta Soc. ophthalm. jap. **35** (1931): 1668 — 15 Koella, W. u. J. C. Rüegg, Zschr. exper. Med. **118** (1952): 390 — 16 Kuenzle, Cl. C. u. P. G. Waser, Arch. internat. pharmacodyn. Thérap. **109** (1957): 8 — 17 Perry, W. L. M. u. J. Talesnik, J. Physiol. **119** (1953): 455 — 18 Poos, F., Arch. exper. Path. Pharmac. **126** (1927): 307 — 19 Reiter, M., Pubbl. Staz. Zool. Napoli **29** (1957): 226 — 20 Rothlin, E., Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. **2** (1947): 249 — 21 ders., Helvet. physiol. acta **2** (1944): C 48 — 22 Rothlin, E. u. J. Brügger, Helvet. physiol. acta **3** (1945): 519 — 23 Rüegg, J. C. u. W. R. Hess, Helvet. physiol. acta **11** (1953): 216 — 24 Schofield, B. M., Brit. J. Pharmacol. **7** (1952): 665—669 — 25 Wien, R. u. D. F. J. Mason, Brit. J. Pharmacol. **6** (1951): 611—629.



*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. A. W. Forst)*

## **Über Kreislaufwirkungen von Nikotin (II) \* \*\***

**Herz- und Kreislaufreaktionen durch Erregung afferenter Strukturen**

*Von Friedrich Wilhelm Bremer und Wolfgang Felix*

Mit 2 Abbildungen

Eingegangen am 18. Mai 1960

Bei Untersuchungen über die lokale Gefäßwirkung von Nikotin in Haut und Skelettmuskel (Bremer und Felix, 1960) fiel auf, daß bei intraarterieller Zufuhr Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz auftraten, die durch einen Angriff des Alkaloids im Bereich der Extremität bedingt sein mußten. Diese Beobachtung veranlaßte uns, der Ursache und dem Wirkungsmechanismus des Effekts näher nachzugehen.

### *Methodik*

Die Versuchstechnik wurde in der oben erwähnten Arbeit geschildert. Kleine Nikotindosen wurden intraarteriell in Haut- und Muskelarterien der Katzenextremität infundiert. Um sicherzustellen, daß die beobachteten Kreislaufwirkungen nicht durch Angriff außerhalb der Extremität zustande kommen, wurde in einer Reihe von Versuchen die Extremität von einem Spendertier durchblutet. Als Kriterien für eine Erregung afferenter Strukturen dienten Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen sowie Gefäßreaktionen der kontralateralen Extremität beim Empfängertier.

### *Ergebnisse*

#### **1. Wirkungsbild**

Wie Abb. 1 zeigt, nehmen zugleich mit dem Einsetzen der peripheren Gefäßwirkung der Blutdruck und die Pulsfrequenz des Empfängers ab. Nach wenigen Minuten werden die Ausgangswerte wieder erreicht. Da das Nikotin in die von einem Spendertier durchblutete Extremität infundiert wurde, können diese allgemeinen Reaktionen (RR, Pulsfrequenz) nur durch Erregung afferenter Strukturen in der Extremität ausgelöst worden sein. Nicht in allen Versuchen sinken jedoch Druck und Frequenz gleichzeitig ab. Mehrfach wurde beobachtet, daß der Druck bei gleich-

---

\* Herrn Prof. Dr. Dr. A. W. Forst zum 70. Geburtstag gewidmet.

\*\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

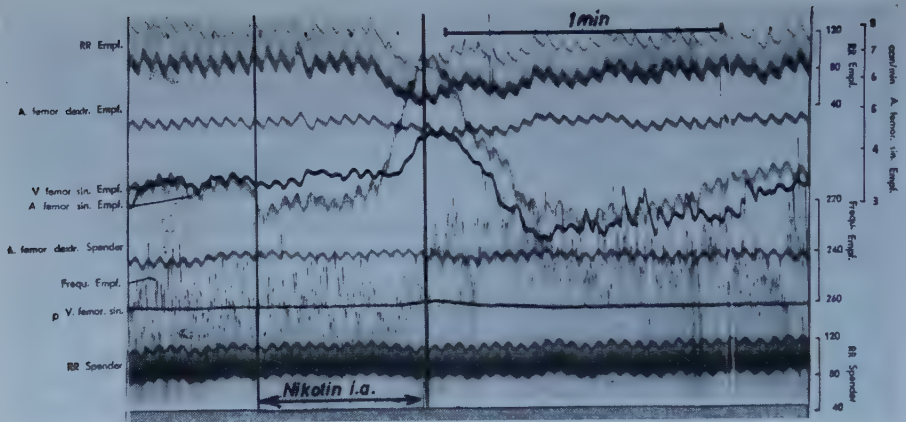


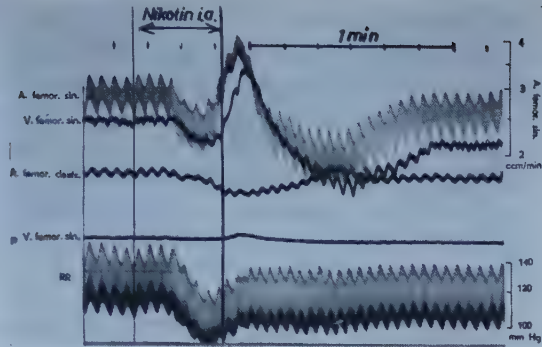
Abb. 1. Gekreuzter Kreislauf, linke Extremität des Empfängers fremddurchblutet. Infusion von Nikotin in die fremddurchbl. A. fem. sin. des Empfängers. Infusionsgeschwindigkeit 0,305 mg/min, -dauer 36 sec, -menge 0,183 mg; Blutkonzentration 9,3 mg % bei einem Ruheblutstrom von etwa 3,3 ml/min. Reflektorischer Abfall des Empfängerdruckes mit Bradykardie.

bleibender Herzfrequenz abfiel; einmal war der hypotone Effekt sogar mit einer Tachykardie verbunden. Mehrfach stieg auch der Empfängerdruck primär an (Abb. 2 der vorhergehenden Arbeit). Die Wirkungen auf Druck und Frequenz sind somit nicht einheitlich.

Die Blutdrucksenkung, die durch derartige afferente Impulse ausgelöst wird, kann so stark sein, daß sie am normalen Kreislauf — wenn also die Extremität von dem Tier selbst durchblutet wird — die peripheren Gefäßwirkungen des Nikotins überlagert. Lokal bewirkt Nikotin zunächst stets eine Dilatation der Muskelgefäße, welche sekundär von einer Konstriktion gefolgt sein kann (Bremer und Felix, 1960). Trotz dieser primären Dilatation kann die Strömung aber sinken, wenn der Druck gleichzeitig stark abfällt. Die Dilatation bewirkt erst dann einen Strömungsanstieg, wenn die Blutdruckreaktion wieder abklingt (Abb. 2).

Wie zu erwarten, erschöpfen sich die durch afferente Impulse ausgelösten Reaktionen keineswegs in Änderungen der Herztätigkeit, sondern es werden weitergehende Umstellungen sowohl von Kreislauf- als auch von anderen vegetativen Regulationen bewirkt. Neben Änderungen der Atmungstiefe und -frequenz wurde das besonders am Verhalten der Gefäße der kontralateralen Extremität deutlich. Etwa 1 Minute nach Beginn der Druckänderung wird die Strombahn der kontralateralen Extremität erweitert; es kommt dadurch trotz des abgefallenen Drucks zu einer Mehrdurchblutung (Abb. 2). Diese Hyperaemie kann bis zu mehreren Minuten anhalten. Sie läßt sich zeitlich durch den Einbau einer Umwegstrecke (Brose und Oberdorf, 1956) verzögern, ein Hinweis darauf, daß die Dilatation durch humorale Wirkstoffe hervorgerufen wird. Ob sie daneben auch durch dilatatorische Impulse ausgelöst wird, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden; einige Versuche sprechen dafür.

Abb. 2. Nikotin i. A. femor. sin. Infusionsgeschwindigkeit 0,175 mg/min, -dauer 29 sec., -menge 0,085 mg, Blutkonzentration etwa 6,3 mg % bei einem Ruheblutstrom von 2,8 ml/min. Druckpassive primäre Minderdurchblutung als Auswirkung eines reflektorischen Blutdruckabfalles.



Diese durch afferente Impulse ausgelösten Kreislaufwirkungen lassen sich durch Infusion von Nikotin sowohl in reine Muskelgefäße (A. profunda femoris) als auch in reine Hautgefäße (A. saphena) erzielen. (Ausschluß einer Anastomosierung durch Tuscheinjektion nach Versuchsende).

## 2. Dosis

Die beschriebenen afferenten Wirkungen werden durch Dosen bewirkt, die etwa denjenigen entsprechen, welche zur Auslösung deutlicher peripherer Gefäßwirkungen stromab der Infusionsstelle benötigt werden. Dabei ist die Gesamtdosis weniger wichtig als die Konzentration im arteriellen Blut. Die Schwellendosis liegt bei etwa 1 mg%. Für das Ausmaß der Wirkung spielen daneben auch noch andere Faktoren eine Rolle. So ist der Effekt von der Narkosetiefe abhängig. Bei flach narkotisierten Tieren werden die stärksten Wirkungen erzielt, nach längerer Versuchsdauer sowie bei abgesunkenem Blutdruck läßt die Wirksamkeit nach. Bei einem jungen, sehr stark reagierenden Tier beobachteten wir einen reflektorischen Herzstillstand.

## 3. Hemmung des Effekts

Nach Durchtrennung der Nervenverbindungen der Extremität (N. ischiadicus, N. femoralis und N. obturatorius) werden keine reflektorischen Kreislaufänderungen mehr beobachtet. Nikotin selbst in höherer Dosis sowie Hexamethonium hemmen den Effekt durch zweifachen Angriffspunkt: einmal bei intraarterieller Zufuhr durch Einwirkung auf die afferenten Strukturen im Bereich der Extremität, zum anderen bei intravenöser Zufuhr in das Empfängertier durch Lähmung zentral gelegener Schaltstellen.

Durch andere intraarteriell verabreichte vegetative Pharmaka (Adrenalin, Noradrenalin, Histamin, Acetylcholin) konnten wir die Wirkung weder auslösen noch abschwächen.



#### 4. Intraarterielle Zufuhr von Nikotin in andere Gefäßgebiete

Nach intraarterieller Infusion von Nikotin in die A. renalis folgt stets eine starke Blutdruckerhöhung ohne erkennbare Herzfrequenzänderung. Diese Wirkung setzt unmittelbar mit dem Beginn der lokalen Gefäßwirkung im Nierengefäßnetz ein, die in einer Vasokonstriktion besteht.

Bei intraarterieller Infusion in die A. mesenterica cranialis kommt es ebenfalls stets unmittelbar zu einem Druckanstieg. Die lokale Gefäßwirkung besteht in einer Vasokonstriktion, die häufig von einer länger anhaltenden Vasodilatation gefolgt wird.

#### Besprechung der Ergebnisse

Seit den Untersuchungen *Langleys* gilt Nikotin als die klassische synaptotrope Substanz. Die verschiedenen Möglichkeiten eines auch extraganglionären Angriffs wurden bereits diskutiert (*Bremer und Felix*), insbesondere die Wirkung des Alkaloids auf postganglionäre efferente Nervenfasern.

Durch Untersuchungen mehrerer Autoren ist bekannt, daß Nikotin auch afferente nervale Strukturen beeinflussen kann. Eine erst erregende und dann lähmende Wirkung beobachteten *Heymans, Bouckaert und Dautrebande* (1931) am Glomus caroticum; nach *Euler, Liljestrand und Zotterman* (1941) ist der Angriffspunkt für diesen Effekt an Synapsen im Glomus zu suchen. *Tschernigowski* (1940) beschrieb Blutdruckänderungen, die durch lokale Nikotinwirkung an der Milz und am Darm bewirkt wurden, *Mietkiewski* (1956) sowie *Lembeck* (1957) konnten solche Wirkungen vom Kaninchenohr her auslösen. Der direkte Nachweis der Erregung afferenter Nervenfasern durch Nikotin gelang *Brown und Gray* (1948) sowie *Douglas und Gray* (1953) durch Aktionsstrommessungen an Nervenfasern des Mesenteriums und der Haut. Gerade diese letzteren Untersuchungen am N.-saphenus-Präparat deuten darauf hin, daß die gereizten chemo- oder interorezeptiven Endorgane keineswegs Synapsencharakter haben müssen, sondern daß Nikotin möglicherweise auch an freien Nervenendigungen angreifen kann.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß Nikotin durch lokalen Angriff in den verschiedenen Gefäßgebieten (Skelettmuskel, Haut, Intestinaltrakt, Niere) reflektorische Kreislaufänderungen bewirken kann. Daß es sich hierbei um reflektorische Wirkungen handelt, wird durch die Versuchsanordnung des gekreuzten Kreislaufs, durch das Ausbleiben der Effekte nach Nervdurchtrennung sowie durch die Tatsache bewiesen, daß die Druck- und Herzfrequenzänderungen ohne jede Verzögerung mit dem Beginn der peripheren Gefäßwirkung einsetzen.

Die von Niere und Intestinaltrakt ausgelöste Wirkung besteht ausnahmslos in einer starken Blutdruckerhöhung ohne deutliche Herzfrequenzänderung. Nach *Cragg und Evans* (1958) treten gleiche Effekte nach elektrischer Reizung des abdominellen Vagus auf, wenn die Elektroden am zentralen Ende des durchtrennten Nerven angelegt werden. Es liegt daher nahe, auch unsere Ergebnisse auf die Reizung der afferenten

autonomen Bahn zurückzuführen. Die angewandte Methode erlaubt jedoch nicht, Aufschlüsse über die Art der Rezeptoren zu geben. Es ist daher durchaus möglich, daß Nikotin in diesen Organen zunächst an Synapsen angreift und nur die Fortleitung des Impulses über afferente Nervenfasern erfolgt.

Nicht so einheitlich sind die Ergebnisse bei intraarterieller Infusion in das Haut- und Skelettmuskelgefäßnetz. Zwar sanken Druck und Herzfrequenz meist ab, doch traten mehrfach auch genau umgekehrte Wirkungen auf. Jedes Tier kann auf diese peripheren Reize verschieden reagieren. Es ergaben sich hier Parallelen zu Kreislaufänderungen, die durch periphere physikalische Reize ausgelöst werden. In orientierenden Versuchen sahen wir, daß Schmerzreize (Kneifen, lokale Erhitzung) an der Katzenextremität sowohl hypertone als auch hypotone Reaktionen hervorrufen können. Beide Blutdruckwirkungen, sowohl die durch Reizung von Schmerzrezeptoren als auch die nikotinbedingten, sind stark narkoseabhängig. Bereits eine geringe Vertiefung der Narkose, die auf autonom ablaufende Kreislaufreflexe noch kaum einen Einfluß hat, vermag die von der Extremität ausgelösten Druck- und Frequenzänderungen deutlich abzuschwächen oder aufzuheben. Wir halten es deshalb für möglich, daß es sich bei den durch Nikotin gereizten afferenten nervalen Strukturen in Haut und Muskulatur um Schmerzrezeptoren, also um die freien Nervenendigungen der animalischen sensorischen Bahn handelt.

Durch einige autonom wirksame Pharmaka konnten wir reflektorische Druck- und Frequenzänderungen nicht auslösen. Diese Tatsache steht in Widerspruch zu den Befunden anderer Autoren, welche eine Erregung afferenter nervaler Strukturen durch verschiedene Stoffe, besonders durch Acetylcholin, beobachteten (*Tschernigowski*, 1940; *Brown und Gray*, 1948; *Douglas und Gray*, 1953; *Gollwitzer-Meier und Witzleb*, 1954; *Mietkiewski*, 1956; *Matthies, Wiegershausen, Otto und Scholz*, 1956; *Lembeck*, 1957; *Matthies*, 1957; s. a. *Skouby*, 1955). Diese Differenzen lassen sich durch die unterschiedliche Dosierung erklären. Die genannten Autoren führten ihre Versuche zum größten Teil an isoliert durchströmten Organen durch, welche nur über die zugehörigen Nerven mit dem übrigen Tier in Verbindung stehen. Bei dieser Versuchsanordnung kann ohne Schaden die afferente Wirkung unphysiologisch hoher, praktisch letaler Dosen untersucht werden. In unseren Versuchen waren dagegen der Dosierung enge Grenzen gesetzt, weil das intraarteriell injizierte Pharmakon ja auch in die venöse Strombahn gelangte; so führte eine Erhöhung der Acetylcholidosis auf wenige Gamma/Minute noch nicht zur Auslösung afferenter Impulse, jedoch durch den „intravenösen“ Effekt zum Herzstillstand.

Im Gegensatz hierzu sprechen die afferenten Rezeptoren bereits auf Nikotindosen an, die so klein sind, daß es nach Übertritt in die venöse Strombahn noch nicht zu erkennbaren Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen kommt.

Unsere Versuche über die Auslösung afferenter Impulse durch Nikotin zeigen ebenso wie die vorher beschriebenen Wirkungen auf efferente nervale Mechanismen, daß das Alkaloid eine Fülle verschiedenartiger Angriffspunkte im Organismus hat, über welche der Kreislauf beeinflußt werden kann. Vor allem die durch lokale Wirkung in Haut und Skelettmuskel ausgelösten afferenten Impulse sind durch einen ausschließlich synaptotropen Angriffspunkt nicht erklärbar. Die Untersuchungen stützen

somit die Ansicht, daß die synaptotrope Wirkung des Alkaloids nur ein Sonderfall der allgemeinen neurotrophen Wirkung ist (Forst und Reiter; Konzett und Rothlin, 1953).

#### Zusammenfassung

Kleine Nikotindosen, intraarteriell infundiert (Femoral., Renal., Mesent. cran.), lösen afferente nervale Impulse aus, welche die Herztätigkeit ändern und auch andere vegetative Regulationen beeinflussen. Von Haut und Skelettmuskulatur aus verursacht Nikotin unterschiedliche und teilweise sogar gegensätzliche Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz, während es von Niere und Intestinaltrakt aus stets einen hypertonen Effekt hervorruft. Andere vegetative Pharmaka (Adrenalin, Histamin, Acetylcholin) erregen afferente Strukturen in physiologischen Dosen nicht.

#### Summary

Afferent nerve impulses are induced by small doses of nicotine infused intra-arterially (femoral., renal., mesent. cran.), altering the activity of the heart and influencing other regulatory mechanisms of the autonomic system. When infused into the skin or skeletal muscles, nicotine will produce diverse and partly even contrary changes in blood pressure and rate of heart beats, while a hypertonic effect will always result from infusion into the kidneys or intestinal tract. Other drugs affecting the autonomic system (adrenaline, histamine, acetylcholine) do not excite afferent structures when administered in physiological doses.

#### Résumé

De petites doses de nicotine en injection intraartérielle (fémorale, rénale, mésentérique, cervicale) déclenchent des impulsions nerveuses qui modifient l'activité cardiaque et influencent aussi d'autres phénomènes de régulation végétative. A partir de la peau et de la musculature du squelette, la nicotine provoque des modifications différentes et parfois mêmes contraires de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque, tandis qu'à partir des reins et du tube digestif elle provoque toujours un effet hypertonique. D'autres produits pharmaceutiques (adrénaline, histamine, acétylcholine) ne provoquent pas de structures afférentes, prises à doses physiologiques.

#### Schrifttum

- Bremer, F. W. u. W. Felix, Zschr. Biol. **111** (1960): 379 — Brose, W. u. A. Oberdorf, Pflügers Arch. **263** (1956): 68 — Brown, G. L. u. J. A. B. Gray, J. Physiol. **107** (1948): 306 — Cragg, B. G. u. D. H. L. Evans, J. Physiol. **142** (1958): 6—7 P — Douglas, W. W. u. J. A. B. Grey, J. Physiol. **119** (1953): 118 — Euler, U. S. v., G. Liljestrang u. Y. Zotterman, Acta physiol Scand. **1** (1941): 383 — Forst, A. W. u. M. Reiter, J. Pharmacol. exper. Therap. **110** (1954): 18 — Gollwitzer-Meier, K. u. E. Witzleb, Pflügers Arch. **259** (1954): 499 — Heymans, C., J. J. Bouckaert u. L. Dautrebande, Arch. internat. pharmacodyn. therap. **40** (1931): 54 — Konzett, H. u. E. Rothlin, Experientia **9** (1953): 405 — Lembeck, F., Arch. exper. Path. Pharmacol. **230** (1957): 1 — Matthies, H., Arch. exper. Path. Pharmacol. **231** (1957): 133 — Matthies, H., B. Wieggershausen, G. Otto u. G. Scholz, Arch. exper. Path. Pharmacol. **229** (1956): 544 — Mietkiewski, E., Arch. internat. Pharmacodyn. **104** (1956): 373 — Skouby, A. P., Acta physiol. Scand. **24** (1955): 174 — Tschernigowski, W. N., Physiol. J. UdSSR **29** (1940): 3, zit. H. Matthies, B. Wieggershausen, G. Otto u. G. Scholz, Arch. exper. Path. Pharmacol. **229** (1956): 544.



*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. A. W. Forst)*

## **Pulsierende Strömung\***

*Von Wolfgang Felix, Friedrich Wilhelm Bremer und Irmgard Krause*

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 18. Mai 1960

Der allgemein anerkannten Lehrmeinung zufolge erreicht der Strompuls sein Maximum in elastischen Röhren und damit auch im Blutkreislauf vor dem Druckpuls. In starren Röhren dagegen verlaufen Druck und Strömung phasengleich. Ein derartiges Verhalten wurde erstmalig von O. Frank (1895, 1899) experimentell festgestellt und theoretisch begründet. In der Folgezeit wurde dieser Befund immer wieder bestätigt (Hürthle, 1923; Broemser und Ranke, 1930; Wezler und Böger, 1936, 1939; Wetterer, 1940; Sinn, 1956 u. a.). Da die hierbei zur Strömungsmessung angewandten Geräte (Tachographen) auf verschiedenartigen Meßprinzipien beruhen, wurde bisher die Zuverlässigkeit der Befunde nicht bezweifelt.

Im Laufe von eigenen Untersuchungen (Felix), mit denen eigentlich nur die Eignung der Thermistormethode zur Messung der mittleren Stärke pulsierender Strömung überprüft werden sollte, zeigte sich immer wieder ein überraschender Nebebefund: Bei fortlaufend pulsierender Strömung in starren wie in elastischen Röhren eilte der Druck — entgegen der herrschenden Auffassung — der Strömung voraus. Bei Einzelpulsen allerdings verhielten sich Druck und Strömung nur in starren oder annähernd starren Röhren in der gleichen unerwarteten Weise. Mit zunehmender Elastizität dagegen war zu beobachten, daß der Druck der Strömung nachfolgte.

So mag man verstehen, daß wir an der uneingeschränkten Gültigkeit der Lehrmeinung zu zweifeln begannen. Nun ist es für die Eignung der Thermistoren zur Messung der mittleren Stromstärke belanglos, ob gewisse schnell anzeigende Thermistoren Maxima und Minima der Stromstärke unverzüglich anzeigen oder nicht. Wir beschäftigten uns vielmehr deshalb mit diesem Problem, weil es von grundsätzlicher Bedeutung ist, wie sich Druck und Strömung bei Pulsation tatsächlich verhalten. Bauen

---

\* Herrn Prof. Dr. Dr. A. W. Forst zum 70. Geburtstag gewidmet.

doch die bekannten Vorstellungen und mathematischen Analysen über die Dynamik des arteriellen Systems darauf auf, daß stets „Strömung vor Druck kommt“. Außerdem wären die Versuchsergebnisse mit Tachographen und die daraus gewonnenen Ansichten zu überprüfen, wenn sich Druck und Strömung gemäß unseren Messungen verhielten.

In der vorliegenden Abhandlung legen wir nur auf die qualitativen Zusammenhänge Wert.

### Methodik

Die Strömung wurde mit Thermistoren und der Druck mit Glasplattenmanometern gemessen. Thermistoren sind wärmeempfindliche Widerstände. Das Prinzip der Strömungsmessung mit Thermistoren beruht auf der Abhängigkeit des Thermistorenwiderstandes von dem Wärmeübergang an die strömende Flüssigkeit; d. h. die strömende Flüssigkeit kühlt je nach ihrer Geschwindigkeit einen von elektrischem Strom aufgeheizten Thermistor verschieden stark ab und ändert damit auch dessen Widerstandswert.

**Thermistoren.** Es wurden sondenförmige Thermistoren verwandt. An der Spitze der gläsernen Sonde befindet sich die wärmeempfindliche Widerstandsmasse. Die handelsüblichen Thermistoren eignen sich zur Messung rascher Strömungsänderungen nicht, da sie zu träge reagieren. Einmal ist die perlenförmige Widerstandsmasse zu groß (ca. 0,5—0,8 mm  $\phi$ ), vor allem aber wird die Perle von einer relativ dicken Glasschicht überdeckt, die den Wärmeübergang verzögert. Wir haben deshalb die bedeckende Glasschicht entfernt und dann die Perle zu einem kleinen Kegel zusammengeschliffen und diesen mit einem dünnen Silikonfilm überzogen (Höhe des Kegels und Durchmesser der Basis 0,1—0,2 mm). Die auf diese Weise präparierten Thermistoren reagieren sehr rasch.

Man kann bei Thermistoren zwischen einer „Anfangsträgheit“ und einer „Gesamtträgheit“ unterscheiden. Die Anfangsträgheit entspricht der Zeitspanne vom Beginn der Strömungsänderung bis zum Beginn ihrer Messung durch den Thermistor, und die Gesamtträgheit entspricht der Zeit, welche der Thermistor benötigt, um 90 % des Endwertes der Strömung anzuzeigen. (Da sich der Widerstand asymptotisch dem Endwert nähert, wurde der 90 %-Wert zur Bestimmung der Gesamtträgheit gewählt.) Anfangs- und Gesamtträgheit würden sich am besten durch „rechteckige“ Strömungsänderungen bestimmen lassen. Wegen der Trägheit der bewegten Massen ist dies technisch aber nicht durchführbar. Vielmehr kann die Stromstärke nur innerhalb einer gewissen, wenn auch kleinen Zeitspanne geändert werden, die bei der Bestimmung der Gesamtträgheit berücksichtigt werden muß. Diese ergibt sich aus der Differenz der gemessenen und der effektiven Dauer des Strömungsanstieges. Einen kurzfristigen Strömungsanstieg erzeugten wir, indem wir den Kolben einer Spritze plötzlich in eine gleichförmige Bewegung versetzten. Die Änderung der Stromstärke wurde durch Differenzierung des registrierten Kolbenweges ermittelt. Die Anfangsträgheit unserer präparierten Thermistoren war  $< 0,01$  sec. Genau konnten wir diesen Wert nicht bestimmen, da hierfür die Papiergeschwindigkeit unseres Kymographions nicht ausreichte. Die Gesamtträgheit betrug durchschnittlich 0,02 sec bei Strömungsanstieg und 0,05 sec bei Strömungsrückgang. (Bei Strömungsrückgang reagieren die Thermistoren im Sinne einer Hysterese langsamer als beim Anstieg.) Im Gegensatz zur Anfangs- ist die Gesamtträgheit vor allem beim Strömungsrückgang relativ groß. Die Amplitude des Strompulses kann somit nicht mehr quantitativ gemessen werden, wenn die Pulsfrequenz etwa 100/min übersteigt. Da wir uns aber, wie erwähnt, nur für die qualitativen Beziehungen interessierten, war weniger die Frage nach der quantitativen als vielmehr die nach der qualitativen Meßgenauigkeit von Bedeutung.

Inwieweit die Gesamtträgheit auch die qualitative Messung beeinträchtigen kann, hängt von dem Ausmaß der Änderung der Stromstärke vor und nach dem Maximum bzw. Minimum des Strompulses ab. Dies erklärt folgende Betrachtung: Während des Strömungsanstieges gibt der Thermistor entsprechend seiner Gesamtträgheit einen zu geringen und während des Rückganges einen zu hohen Wert an. Er zeigt damit auch im Maximum eine geringere und im Minimum eine höhere Stromstärke an, als tatsächlich besteht. Deshalb wird er über das Maximum hinaus einen weiteren Anstieg und über das Minimum hinaus einen weiteren Rückgang registrieren, solange die Stromstärke stärker bzw. schwächer ist. Würde die Strömung auf dem Maximal- bzw. Minimalwert stationär bleiben, so würde die Dauer der nachhinkenden Anzeige gleich der Gesamtträgheit sein. Da nun aber statt dessen die Strömung nach dem Maximum ab- und nach dem Minimum zunimmt, wird die nachhinkende Anzeige früher beendet, nämlich mit dem Augenblick, an dem die Strömung den Wert erreicht, den der Thermistor gerade angibt. Hieran anschließend beginnt der Thermistor im ersten Falle einen Rückgang und im zweiten Falle einen Anstieg der Strömung — vermöge seiner geringen Anfangsträgheit — praktisch unverzögert anzuzeigen. Die zeitliche Verzögerung der Angabe des Maximums und des Minimums der Strömung ist folglich kleiner als die Gesamtträgheit und größer als die Anfangsträgheit. Sie wird umso kleiner sein, je rascher die Strömung nach dem Maximum ab- und nach dem Minimum zunimmt, weil hierdurch die Zeit bis zum Augenblick der Gleichheit von gemessener und effektiver Stromstärke verkürzt wird. Sie wird weiterhin vermindert, wenn die Strömung langsam auf das Maximum hin zu- und auf das Minimum hin abnimmt, weil damit die Differenz von gemessener und effektiver Stromstärke im Maximum und im Minimum kleiner wird.

Die Form des Strompulses beeinflusst somit die qualitative Meßgenauigkeit. Nach dem oben gesagten wäre günstig, wenn die Strömung langsam auf das Maximum zu- und anschließend rasch abnimmt, bzw. langsam auf das Minimum zurückgeht und anschließend schnell ansteigt. Bei arterieller Strömung sind diese Voraussetzungen im allgemeinen nur für das Minimum, nicht aber für das Maximum gegeben. Hier könnte im ungünstigsten Falle die Anzeigeverzögerung annähernd so groß wie die Gesamtträgheit sein. Deshalb ist es für die zentrale Frage — Druckmaximum vor oder nach Strömungsmaximum — notwendig festzustellen, ob die registrierte Phasenverschiebung zwischen Druck und Strömung größer als die Gesamtträgheit ist, oder vielleicht sogar ein mehrfaches von ihr beträgt. Um aber ganz sicher zu gehen, haben wir zusätzlich den tatsächlichen Zeitpunkt des Strömungsmaximums durch eine Hilfsmaßnahme bestimmt (s. u. Versuchsanordnung). In Modellversuchen konnten wir außerdem den Einfluß der Gesamtträgheit dadurch weitgehend ausschalten, daß wir die Pulsfrequenz ausreichend langsam einstellten. Dies war bei etwa 10/min der Fall. Damit sich aber bei dieser niedrigen Frequenz der Druck genügend änderte, mußten die Röhren lang sein (5—10 m, 3—7 mm  $\phi$ ). Unter diesen Bedingungen wurden zahlreiche Versuche zur Kontrolle durchgeführt.

**Meßanordnung** (Abb. 1). Die Flüssigkeit fließt in Richtung der Pfeile durch die „Meßstrecke“, in die der Thermistor eingeschraubt ist. Dieser liegt im Axialstrom mit der Spitze gegen die Strömung. Die geradlinige Anlaufstrecke sorgt für laminare Strömung. Die Flüssigkeit verläßt die Meßstrecke durch den seitlichen Ansatz. Oberhalb der Anlaufstrecke trägt die Meßstrecke noch einen seitlichen Ansatz für die Druckmessung (in der Abb. nicht eingezeichnet). Zur Kontrolle wurden auch einige Meßstrecken mit einem seitlichen Ansatz am Ausflußstück verwendet.

Der Thermistor mißt also nur die Geschwindigkeit des Axialfadens und erfäßt die Gesamtströmung nicht. Da aber die Geschwindigkeitsverteilung im starren Kreisrohr nicht nur bei stetiger, sondern — wie eine eigene Versuchs-



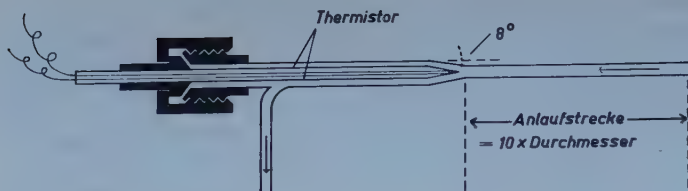


Abb. 1. Messanordnung. Die Flüssigkeit wird in Richtung der Pfeile durch die Anordnung geleitet. Zur Druckmessung war entweder oberhalb der Anlaufstrecke oder am Ausflußstück ein seitlicher Ansatz angebracht.

serie ergab (Felix) — auch bei pulsierender laminarer Strömung parabelförmig ist, kann die Eichung in Strom-Zeit-Volumina des über den Querschnitt gemittelten Durchflusses angegeben werden. Die in diesem Zusammenhang interessierende Phasenverschiebung von Druck und Strömung ist im übrigen an jedem Punkt des Querschnitts gleich.

### Versuchsanordnung

a) Modell. Aus einer mit Wasser oder mit Blut gefüllten Vorratsflasche wurde die Meßanordnung und ein daran angeschlossener Schlauch (PVC, Gummi) durchströmt. Durch Art, Länge und Lichtung des Schlauches, sowie auch durch Drosselung des Ausflusses, wurden die Stärken von elastischem Widerstand, Rohrwiderstand sowie Länge und Querschnitt der Flüssigkeitssäule eingestellt. In den Versuchen wurde entweder der Druck oder die Strömung definiert geändert, und zwar der Druck dadurch, daß die Vorratsflasche verschieden hoch gestellt wurde, und die Strömung durch eine seiten- oder endständig (oberhalb der Meßanordnung) angeschlossene Spritze. Durch Hin- und Herbewegen des Kolbens der seitenständig angeschlossenen Spritze wurde eine ankommende Gleichströmung in eine pulsierende Strömung umgewandelt. Hierbei kann mit dem Entleeren der Spritze die ankommende Gleichströmung etwas gebremst und umgekehrt während des Ansaugens etwas beschleunigt werden. Die resultierende Strömung ist daher nicht genau gleich der Summe aus „Spritzenströmung“ und ursprünglicher Gleichströmung. Hierdurch fallen die Zeitpunkte von Strömungsmaximum und -minimum nicht genau mit der Maxima der positiven und negativen Spritzenströmung zusammen. Der registrierte Kolbenweg gibt daher das Strömungsmaximum und -minimum eher zu früh an! Zur Erzeugung einer fortlaufend pulsierenden Strömung wurde der Spritzenkolben über einen Hebel durch ein exzentrisches Rad gesteuert. Zum optischen Registrieren der Kolbenbewegung wurde am Drehpunkt des Hebels ein Spiegel angebracht.

b) Tier. Die Versuche wurden an Katzen in Chloralosenarkose durchgeführt. Die Meßanordnung wurde durch PVC-Schlauch mit der Arterie (Femoralis, Brachialis, Carotis [in Höhe des Abganges der Thyreoidea]) verbunden. Bei den Messungen an der A. femor. war über ein T-Stück oberhalb der Meßanordnung die Vorratsflasche mit der Pulpumpe angeschlossen. Durch Öffnen des einen und Abklemmen des anderen Schenkels des T-Stückes konnte wahlweise die Extremität vom natürlichen Kreislauf oder aus dem Vorratsgefäß pulsierend durchströmt werden. Bei der künstlichen Durchströmung wurden Pulsfrequenz und Amplitude des natürlichen Kreislaufes eingestellt. Durch die Registrierung der Tätigkeit der Pulpumpe konnte der Zeitpunkt von Maximum und Minimum der Strömung ermittelt und dadurch eine etwaige Verzögerung der Anzeige durch den Thermistor festgestellt werden.

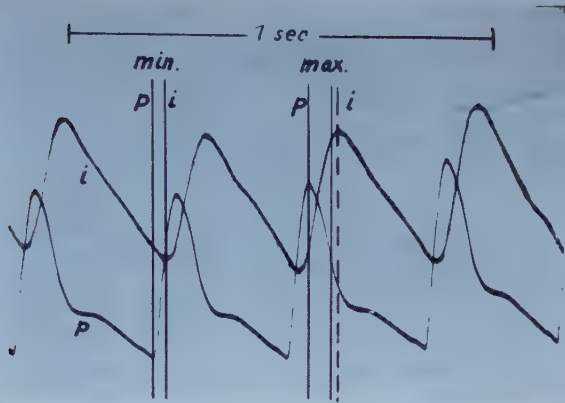


Abb. 2. Druck und Strömung in der A. femor. (Katze).

### Ergebnisse

Mit schnell anzeigenden Thermistoren und Glasplattenmanometern in der beschriebenen Anordnung mißt man in Arterien (die Aorta ausgenommen) ein Verhalten von Druck und Strömung, wie es Abb. 2 wiedergibt. Danach folgt die Strömung mit ihrem Maximum und Minimum dem Druck nach. In der Abbildung sind die Minima und Maxima von Druck und Strömung durch senkrechte Linien gekennzeichnet. Für das Strömungsmaximum sind zwei Linien eingezeichnet. Die gestrichelte Linie gibt den gemessenen und die links davon befindlich durchgezogene Linie den tatsächlichen Zeitpunkt des Strömungsmaximums an. Diese Korrektur wurde durch einen Kontrollversuch an derselben Extremität mit künstlicher, pulsierender Durchströmung bestimmt (s. Methodik). Das Strömungsminimum wird praktisch unverzüglich angezeigt, das Strömungsmaximum dagegen etwas zu spät. Wie bereits erwähnt, ist dies darauf zurückzuführen, daß sich die Strömung im Maximum nicht so plötzlich ändert wie im Minimum, so daß sich hier die Gesamtträgheit des Thermistors verzögernd auswirken kann. Auf jeden Fall ist aber die Gesamtträgheit geringer als die Zeitspanne zwischen dem Maximum des Druckes und dem der Strömung. Aufgrund unserer Messungen eilt also in Arterien der Druck mit seinen Maxima und Minima der Strömung voraus.

Gleichartig verhalten sich Druck und Strömung auch in Modellversuchen bei fortlaufend pulsierender Strömung. Bei Einzelpulsen eilt der Druck nur in starren oder annähernd starren Röhren der Strömung voraus. Erhöht man den Druck von einem stationären Wert auf einen anderen, dann steigt die Strömung zunächst stark an, um sich dann aber immer langsamer dem entsprechenden stationären Endwert zu nähern (Abb. 3 links). Ebenso verhält es sich bei einer Drucksenkung. Soll die Strömung innerhalb begrenzter Zeit auf ihren Endwert beschleunigt werden, so ist der Druck vorübergehend über den Endwert zu erhöhen. Er muß dann zu demselben Zeitpunkt auf seinen Endwert erniedrigt werden, zu dem

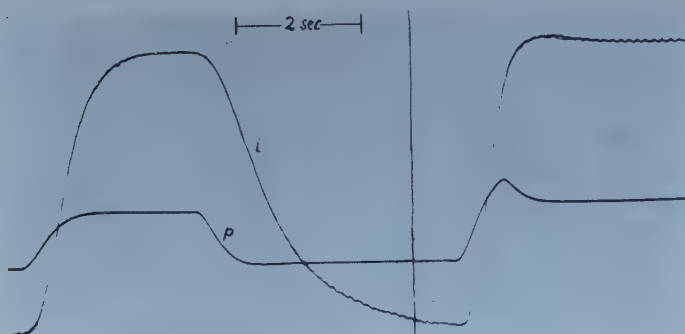


Abb. 3. Verhalten der Strömung bei aufgezungener Druckänderung in wenig elastischem Gummischlauch.

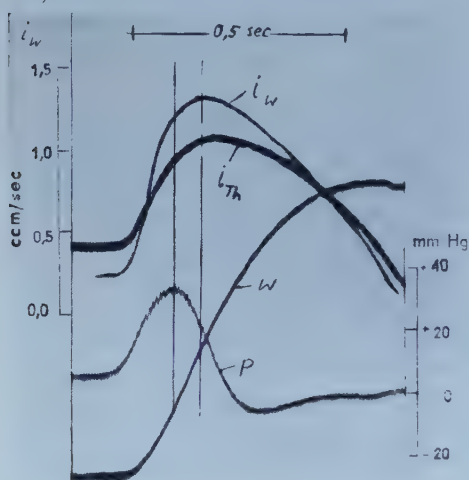


Abb. 4. Aufgezungener Einzelpuls in dickwandigem PVC-Schlauch.  $p$  = Druck,  $w$  = Kolbenweg,  $i_{Th}$  = Strömung mit Thermistor gemessen,  $i_w$  = aus dem Kolbenweg ermittelte Stromstärke.

die Strömung ihren Endwert erreicht, da sie im anderen Falle weiterhin zunehmen würde (Abb. 3 rechts). Der Druck durchläuft also ein Maximum, bevor die Strömung ihr Maximum, d. h. ihren Endwert erreicht. Weiterhin geht daraus hervor, daß der Maximalwert des Druckes größer ist als der zum Strömungsmaximum gehörige stationäre Wert.

Ändert man statt des Druckes die Strömung definiert und stellt den hierfür erforderlichen Druckablauf fest, so ergibt sich das gleiche Bild. Im Versuch der Abbildung 4 wird einer Gleichströmung ein einzelner Puls aufgesetzt. Druck und Strömung beginnen gleichzeitig anzusteigen. Der Druck erreicht aber sein Maximum vor der Strömung und durchläuft anschließend ein Minimum, während die Stromstärke abnimmt.

In den beiden Versuchen der Abb. 3 und 4 waren die Röhren annähernd starr. Führt man die gleichen Experimente in elastischeren Röhren durch, so wird mit zunehmender Elastizität das Druckmaximum über das Strömungsmaximum hinaus nach rechts verschoben. Der Druck folgt dann



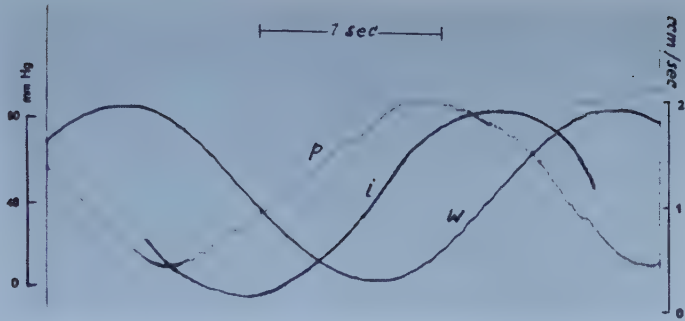


Abb. 5. Fortlaufende Pulsation. Die kleinen Zacken vor allem in der Druckkurve ( $p$ ) sind durch den Zahnradantrieb der Pulspumpe bedingt.  $w$  = Kolbenweg,  $i$  = durch Differenzierung des Kolbenwegs ermittelte Stromstärke.

der Strömung nach. Diese „Rechtsverschiebung“ des Druckmaximums wird verstärkt, wenn man die Ausflußöffnung einengt. Ist diese völlig verschlossen, dann erreicht der Druck sein Maximum erst mit dem Strömungsstillstand, da er zwangsläufig solange ansteigt, als Flüssigkeit in den Schlauch einströmt. Unter besonderen Bedingungen kann der Druck hierbei zwei Maxima durchlaufen, das erste gegen Beginn des Pulses und das zweite mit dem Strömungsstillstand (s. weiter unten). Beim Drosseln der Ausflußöffnung kann es zu Schwingungen kommen, die den Druckablauf mitbestimmen. Sie lassen sich dämpfen oder vermeiden, wenn man den Ausfluß über eine längere Strecke elastisch drosselt.

Bei fortlaufender pulsierender Strömung in elastischen Röhren eilen Maxima und Minima des Druckes denen der Strömung voraus (Abb. 5). Bis sich im ganzen System eine pulsierende Strömung einstellt, vergeht eine gewisse Zeit. Zu Beginn dieser Einstellphase vor allem beim ersten Puls kann der Druck wie beim Einzelpuls der Strömung nachfolgen.

### Theoretische Betrachtungen

#### Starres System

Wir gehen zunächst auf die Verhältnisse in starren Röhren ein, weil diese leichter zu überblicken sind und weil wir hier mit unseren Ansichten noch nicht so sehr von der allgemeinen Meinung abweichen dürften. Gleichzeitig erinnern wir daran, daß starre Röhren ein Grenzfall elastischer Röhren sind.

In starren Röhren gilt für stetige, gleitende Strömungen das Hagen-Poiseullesche Gesetz:

$$i_{ax} = \frac{\pi r^4 \cdot P}{8 l \eta}$$

worin  $i_{ax}$  = Stromstärke  
 $r$  = Radius  
 $l$  = Länge des Rohres  
 $P$  = Druck  
 $\eta$  = Zähigkeitskoeffizient

Die Stärke des Druckes hängt nur von dem Reibungswiderstand (innere Reibung) der Flüssigkeit ab, und nach dem Beharrungsprinzip ist der Druck ebenso groß wie der Reibungswiderstand. Man kann also in der Hagen-Poiseulleschen Formel den Druck ( $P$ ) durch den Reibungswiderstand ( $R_{ax}$ ) ersetzen und nach  $R_{ax}$  auflösen:

$$R_{ax} = i_{ax} \frac{8l}{\pi r^4} \eta$$

Der Ausdruck  $\frac{8l}{\pi r^4}$  entspricht dem Einfluß der Rohrdimension, dem Rohr widerstand ( $w$ ). Der Reibungswiderstand ist der Stromstärke und dem Rohr widerstand proportional (der Zähigkeitskoeffizient wird im Folgenden nicht mehr berücksichtigt):

$$R_{ax} = i_{ax} \cdot w$$

Diese Beziehung gilt indessen nur für stetige Strömungen. Ändert sich die Stromstärke, dann hängt der Druckaufwand nicht mehr allein vom Reibungswiderstand, sondern auch vom Trägheitswiderstand ( $T_{ax}$ ) der Flüssigkeitssäule ab, so daß:

$$P = R_{ax} + T_{ax}, \text{ bzw. } P = i_{ax} \cdot w + m \cdot a$$

ist, worin in der zweiten Gleichung für den Trägheitswiderstand Masse ( $m$ ) · Beschleunigung ( $a$ ) gesetzt wurde.

Aus diesen einfachen Gesetzmäßigkeiten läßt sich bereits ableiten, daß in starren Röhren Maxima und Minima des Druckes denen der Strömung vorausseilen. Bei sinusförmig pulsierender Strömung z. B. entspricht der Ablauf der Beschleunigung dem Cosinus, d. h. im Strömungsmaximum und -minimum ist die Beschleunigung gleich Null und deren Maxima (pos. und negat.) sind um 90 Grad nach links vom Strömungsmaximum und -minimum verschoben. Sämtliche möglichen Zeitpunkte für das Druckmaximum und -minimum liegen dann innerhalb der Grenzen, die durch folgende zwei Bedingungen gegeben sind: 1. Die Masse ist groß und der Rohr widerstand annähernd Null. 2. Die Masse ist annähernd Null und der Rohr widerstand groß. Im ersten Fall wird der Reibungswiderstand annähernd Null. Der Druck verläuft phasengleich mit der Beschleunigung. Seine Maxima und Minima sind somit ebenfalls um 90 Grad nach links verschoben. Im zweiten Fall wird der Trägheitswiderstand annähernd Null. Der Druck verläuft phasengleich mit der Strömung. Maxima und Minima des Druckes fallen mit denen der Strömung zeitlich zusammen. Die beiden Grenzbedingungen lassen sich natürlich nur angenähert erreichen, d. h. entweder ist das Rohr lang und weit oder kurz und eng.

Weiterhin kann festgestellt werden, daß der Druck im Maximum stets stärker ist als der maximale Reibungswiderstand und im Minimum stets schwächer als der minimale Reibungswiderstand ist. Der Druck ist gleich

der Summe aus Reibungs- und Trägheitswiderstand. Solange sich die Stromstärke ändert, wird die Flüssigkeit beschleunigt oder verzögert und der Trägheitswiderstand ist dann ungleich Null. Während eines Strömungsanstieges ist der Druck somit zu jedem Zeitpunkt stärker als der entsprechende Reibungswiderstand und während eines Strömungsrückganges schwächer als dieser. Im Strömungsmaximum und -minimum dagegen ist die Beschleunigung und mit ihr der Trägheitswiderstand gleich Null, so daß hier der Druck ebenso stark wie der Reibungswiderstand ist. Er muß folglich zum Strömungsmaximum hin auf den Wert des maximalen Reibungswiderstandes abfallen und zum Strömungsminimum hin auf den Wert des minimalen Reibungswiderstandes ansteigen. In starren Röhren eilen also Maxima und Minima des Druckes denen der Strömung voraus und sind stets stärker bzw. schwächer als die maximalen und minimalen Reibungswiderstände.

Es mag auffallen, daß bei Einzelpulsen Druck und Strömung gleichzeitig anzusteigen beginnen (Abb. 3, 4), während bei fortlaufender Pulsation der Druckanstieg vor der Strömungszunahme einsetzt. Der Einzelpuls geht aus einer Gleichströmung hervor und kehrt wieder zu dieser zurück. Druck und Strömung müssen deshalb gleichzeitig anzusteigen beginnen und gleichzeitig ihren stationären Endwert erreichen. Dieser stationäre Ausgangs- und Endwert, welcher dem Strömungsminimum entspricht, erstreckt sich je nach Dauer der Gleichströmung über längere Zeit. Bei fortlaufender Pulsation dauert auch das Strömungsminimum nur noch unendlich kurze Zeit, so daß also stationäre Zustände nur noch im Augenblick von Minimum und Maximum der Strömung herrschen. Hier ist der Trägheitswiderstand gleich Null und der Druck damit ebenso groß wie der maximale bzw. minimale Reibungswiderstand. Sieht man das Strömungsminimum als Anfang und Ende eines Pulses an, so steigen auch bei fortlaufender Pulsation Druck und Strömung gleichzeitig von ihren stationären Werten im Strömungsminimum an, nur mit dem Unterschied zum Einzelpuls, daß der Druck bereits im Steigen begriffen war. Denn dem Strömungsminimum geht die Phase negativer Beschleunigung des vorigen Pulses voran, während derer der Druck ja sein Minimum durchläuft, das niedriger als der Reibungswiderstand im Strömungsminimum ist. So muß der Druck gegen Ende der Verzögerung erst einmal bis zur Stärke des Reibungswiderstandes im Strömungsminimum ansteigen.

### Elastisches System

#### Quell- und Senkströmung

Während in starren Röhren die Flüssigkeit immer nur in axialer Richtung fließt, strömt sie in elastischen Röhren sowohl in axialer als auch in radialer Richtung, wobei allerdings die axiale Richtung im allgemeinen vorherrscht.

Eine geringe radiale Bewegung besteht bereits bei stationärer Strömung. Weil bei konstanter Stromstärke der Druck gegen das Rohrende stetig abfällt und weil die Lichtung der Röhre vom Druck abhängt, wird diese bei stationärer



Strömung gegen das Rohrende stetig enger. Die Querschnittsverminderung längs der Röhre zwingt die Flüssigkeit, sich auch radial auf die Rohrachse hin zu bewegen. Mit der Abnahme der Lichtung nimmt die mittlere Geschwindigkeit bei konstanter Stromstärke zu. So ist in elastischen Röhren die stationäre Strömung bereits dreidimensional. Im Gegensatz zur pulsierenden Strömung ändert sich hier aber die Weite des einzelnen Querschnittes nicht.

In der Hydrodynamik bezeichnet man eine radiale Strömung als *Quellströmung*, wenn die Flüssigkeit in einer Ebene strahlenförmig vom Mittelpunkt wegströmt und als *Senkströmung*, wenn sie in einer Ebene strahlenförmig auf den Mittelpunkt zuströmt (*Eck, Kaufmann*). Der Mittelpunkt wird *Quelle* oder *Senke* genannt. Derartige Strömungen erfordern am Mittelpunkt einen ständigen Zu- oder Abfluß. In elastischen Röhren dehnen sich Quelle und Senke über den ganzen Querschnitt aus. Die Gesamtströmung resultiert aus der Überlagerung einer axialen mit einer radialen Bewegung. Der Druckaufwand wird jetzt nicht mehr allein von den axialen, sondern auch von den radialen Reibungs- und Trägheitswiderständen bestimmt, wobei allerdings der radiale Trägheitswiderstand bei den hier interessierenden Abmessungen und elastischen Eigenschaften der Röhren so gering ist, daß er vernachlässigt werden kann, so daß

$$P = R_{ax} + T_{ax} + R_{rad}$$

ist.

Bei der Quellströmung hängt der radiale Reibungswiderstand von der Dehnbarkeit der Rohrwand ab. Da diese begrenzt ist, erreicht der radiale Reibungswiderstand schließlich einen unendlichen Wert. Bei reiner Quellströmung steigt der Druck deshalb ständig an und ist am stärksten, wenn die Strömung wieder stillsteht. Bei der Senkströmung hängt der radiale Reibungswiderstand von den Abflußmöglichkeiten durch die Senke ab. Da sich diese in elastischen Röhren über den ganzen Querschnitt erstreckt, sind die Abflußmöglichkeiten durch den Zustand des stromabwärts gelegenen Teils des Systems gegeben, hängen also von dessen axialen und radialen Widerständen ab.

Bei stationärer Strömung sind  $T_{ax}$  und  $R_{rad}$  gleich Null (wenn man von der oben erwähnten geringen auf die Rohrachse hin gerichteten Bewegung absieht). Damit eine Quellströmung entsteht, muß  $P > R_{ax}$  sein. In den Druckzuwachs teilen sich dann  $T_{ax}$  und  $R_{rad}$ , d. h. inwieweit die Flüssigkeit in axialer Richtung beschleunigt wird, hängt nicht mehr allein von deren Masse, sondern auch vom elastischen Widerstand der Rohrwand ab. Die axiale Volumbeschleunigung ist also umso geringer, je stärker die Quellströmung ist und umgekehrt. Eine Senkströmung entsteht, wenn  $P < R_{ax}$  ist. Fördernd wirken sich die Wandspannung und die Trägheit der Flüssigkeitssäule und hemmend die Reibungswiderstände aus. Eine radiale Strömung besteht auch bei einer Änderung des axialen Reibungswiderstandes allein, wenn bei langsamer Änderung der Strömung keine nennenswerten Trägheitswiderstände auftreten.

Die axialen Widerstände sind am Anfang der Röhre am größten und dementsprechend sind hier auch Quell- und Senkströmung am stärksten. Dieses Ausweichen der Flüssigkeit in radialer Richtung am Anfang der Röhre bedingt, daß die Flüssigkeitsteilchen, welche sich bereits weiter distal befinden, nicht mehr mit dem gleichen Ausmaß beschleunigt oder verzögert werden wie die am Anfang befindlichen. Die „wirksame Flüssigkeitsmasse“ wird also durch die radiale Bewegung verändert, durch die Quellströmung vermindert und durch die Senkströmung vermehrt. Ebenso nimmt auch der Rohrwiderstand mit der Quellströmung ab und mit der Senkströmung zu. In elastischen Röhren ändern sich somit bei pulsierender Strömung nicht nur Stromstärke und Beschleunigung, sondern auch Rohrwiderstand und wirksame Flüssigkeitsmasse.

Die radialen Strömungen hängen also von den axialen Widerständen ab. Sie treten nur dann auf, wenn ein axialer Trägheitswiderstand besteht und sich der axiale Reibungswiderstand ändert. Der Druckablauf wird daher wie im starren System von den axialen Widerständen bestimmt. In elastischen Röhren erreicht der Druck folglich sein Maximum zwischen dem Maximum der axialen Beschleunigung und dem der axialen Strömung und sein Minimum zwischen dem Maximum der negativen axialen Beschleunigung und dem Minimum der axialen Strömung. Der Druck eilt also in elastischen Röhren der axialen Strömung voraus. Hier ist jedoch eine Strömungsänderung am Röhreneingang nicht gleichbedeutend mit einer ebenso starken und gleichzeitigen Änderung der axialen Strömung. Denn der Flüssigkeitsdurchtritt am Eingang der Röhre ist gleich der Summe aus axialer und radialer Strömung. Während des Druckanstieges ist hier die Strömung um den Betrag der Quellströmung stärker und während des Druckabfalles um den der Senkströmung geringer als die axiale Strömung. Mit anderen Worten: Verglichen mit dem starren System wird in elastischen Röhren die axiale Strömung um die Stärke der Quellströmung vermindert und um die der Senkströmung vermehrt. Da jeder Querschnitt als „Eingang“ in den stromabwärts von ihm gelegenen Teil der Röhre anzusehen ist, gilt dies nicht nur für den Anfang der Röhre, sondern für jeden Querschnitt.

Unter axialer Strömung wurde hierbei die effektive, axiale Strömung verstanden, d. h. die Strömung am Röhrenaussgang. Die axiale Gesamtströmung ist nämlich dann größer oder geringer als die effektive axiale Strömung, wenn eine radiale Bewegung besteht. Denn, damit eine radiale Bewegung stattfinden kann, müssen die betreffenden Flüssigkeitsteilchen zunächst in axialer Richtung an den einzelnen Querschnitt gelangen (bei Quellströmung) oder sich von ihm fortbewegen (bei Senkströmung). Der Druckablauf wird also nur qualitativ von der effektiven axialen Strömung bestimmt. Der Druck eilt ihr, d. h. also der Ausgangsströmung, voraus. Ob er auch der Eingangsströmung voraus eilt oder ihr nachfolgt, hängt davon ab, wie sich die Eingangsströmung zur Ausgangsströmung verhält. Verlaufen beide qualitativ und in der Phase gleich, so wird sich der Druck qualitativ wie in starren Röhren verhalten. Dies ist

z. B. bei nahezu stationärer Eingangsströmung der Fall. Die Änderung des axialen Reibungswiderstandes bedingt eine geringe radiale Strömung, so daß sich die Eingangsströmung etwas stärker ändert als die Ausgangsströmung. Bei instationärer Eingangsströmung hängt es einmal von deren Art und zum anderen von der Elastizität der Rohrwand ab, wie sich die Ausgangsströmung zur Eingangsströmung verhält. Folgt z. B. bei einer bestimmten Eingangsströmung und einer bestimmten Elastizität der Druck der Eingangsströmung nach, so wird mit Abnahme der Elastizität der Druck immer mehr nach „links“ verschoben, bis er schließlich der Strömung vorausseilt.

Die verschiedenen Arten von Eingangsströmungen lassen sich einteilen in: Unterbrochen und fortlaufend pulsierende Strömung. Bei fortlaufend pulsierender Strömung ist weiterhin zwischen rhythmischer und arrhythmischer Pulsation mit symmetrischer und asymmetrischer Pulsform zu unterscheiden.

#### *Unterbrochen pulsierende Strömung — Einzelpuls*

Die radialen Strömungen bestehen, solange der Druck steigt oder fällt. Sie stehen folglich erst mit dem Maximum oder Minimum des Druckes still. Bei einem Einzelpuls steigt der Druck über das Strömungsmaximum hinaus an, wenn dieses von einer Quellströmung überdauert wird, und er sinkt über das Strömungsminimum hinaus, wenn dieses von einer Senkströmung überdauert wird. Diese Bedingung ist dann erfüllt, wenn nach dem Strömungsmaximum die Trägheit der in axialer Richtung zu überwindenden Flüssigkeitsmasse und der Rohrwiderstand größer sind als der elastische Widerstand der Rohrwand. Die Flüssigkeit weicht noch nach dem Strömungsmaximum in radialer Richtung aus. Demzufolge wird während der Dauer des Eingangspulses von Querschnitt zu Querschnitt gegen das Rohrende hin immer weniger Flüssigkeit verschoben, d. h. die Pulsdauer ist am Eingang am kürzesten und nimmt gegen das Rohrende ständig zu. Die Ausgangsströmung beginnt gleichzeitig mit der Eingangsströmung anzusteigen, erreicht aber ihr Maximum und ihren Endwert später als die Eingangsströmung. Dementsprechend ändert sich aber die Ausgangsströmung nicht mit der gleichen Stärke wie die Eingangsströmung. Die Verminderung der quantitativen Unterschiede ist gekoppelt mit einer Veränderung der Pulsform und einer Verlängerung der Pulsdauer. Diese Koppelung ist kennzeichnend für den Einzelpuls. Derartige Verhältnisse können über längere Zeit nur dann bestehen, wenn die Strömung nicht fortlaufend, sondern unterbrochen pulsiert. Jedem Puls am Eingang muß eine Pause folgen, innerhalb derer sich die Ausgangsbedingungen wieder einstellen können. Dem System wird also eine Folge von Einzelpulsen aufgezwungen. Im Kreislauf ist dies bekanntlich nur in der Aorta der Fall, in welche das Blut vom Herzen in Form von Einzelpulsen eingeworfen wird. Die Diastole dauert etwa doppelt so lange wie die Systole.



### Fortlaufend pulsierende Strömung

Hierbei folgen die Pulse pausenlos aufeinander. Die Pulsation ist rhythmisch, wenn 1. die Pulsdauer an jedem Querschnitt dieselbe ist, 2. die Durchflußmenge während einer Pulsdauer an jedem Querschnitt gleich groß ist und 3. mittlere Stromstärke und mittlerer Druck konstant sind. Die Strömung pulsiert rhythmisch um einen Mittelwert. Sind die Bedingungen 2. und 3. nicht erfüllt, dann pulsiert die Strömung arrhythmisch. Für die Druck-Strömungs-Beziehung ist die Pulsform von wesentlicher Bedeutung. Zu- und Abnahme der Strömung sind beim symmetrischen Puls gleichartig und beim asymmetrischen Puls verschiedenartig.

#### a) Asymmetrischer Puls

Mit zunehmender Asymmetrie nähern sich die Verhältnisse denen bei unterbrochen pulsierender Strömung. Dies wird z. B. deutlich an einer Pulsform mit steilem Anstieg und allmählichem Rückgang der Strömung. Während des allmählichen Rückganges können sich dieselben Ausgangsbedingungen wie während der Pause zwischen zwei Einzelpulsen einstellen. Bei asymmetrischem Puls und ausreichender Elastizität kann deshalb der Druck mit seinem Maximum der Strömung nachfolgen.

Bei besonderen Formen der Asymmetrie kann der Druck zwei Maxima durchlaufen. Dies ist z. B. bei einem weitgehend „dreieckförmigen“ Puls mit steilem Anstieg und langsamem Rückgang der Fall. Das plötzliche Einsetzen der gleichförmigen Beschleunigung bedingt einen jähen Anstieg des Trägheitswiderstandes. Hier ist zunächst noch fast die gesamte Masse der Flüssigkeitssäule „wirksam“, während sie dann anschließend durch die Quellströmung vermindert wird. Das erste Maximum zu Pulsbeginn wird durch den Trägheitswiderstand verursacht, während das zweite durch den axialen und den radialen Reibungswiderstand bedingt ist.

Beim asymmetrischen Puls mit steilem Anstieg und langsamem Rückgang beginnt die Ausgangsströmung gleichzeitig mit der Eingangsströmung anzusteigen, erreicht aber ihr Maximum später. Pulsdauer am Eingang und Ausgang sind gleichgroß. Durch die radialen Bewegungen werden die quantitativen Unterschiede vermindert. Bei einem asymmetrischen Puls mit langsamem Anstieg und raschem Abfall verhält es sich umgekehrt; hier wird gegen das Rohrende hin das Strömungsminimum zeitlich verschoben. Die Ausgangsströmung beginnt gleichzeitig mit der Eingangsströmung abzusinken, erreicht aber ihr Minimum später.

Bei fortlaufender Pulsation mit asymmetrischem Puls unterscheidet sich der Ausgangspuls qualitativ und quantitativ vom Eingangspuls, dauert aber ebenso lange. Die Asymmetrie ist über die Rohrlänge instabil. Die qualitativen Unterschiede in der Steilheit des Anstieges und der des Abfalles werden gegen das Rohrende hin zunehmend ausgeglichen, d. h. die asymmetrische Pulsation wird gegen das Rohrende hin zunehmend symmetrisch.

### b) *Symmetrischer Puls*

Stabil über die Rohrlänge ist bei fortlaufender Pulsation nur der symmetrische und zwar der sinusförmige Puls. Ein symmetrischer aber nicht sinusförmiger Puls wird gegen das Rohrende in einen sinusförmigen umgewandelt. Bei sinusförmiger Pulsation sind Eingangs- und Ausgangspuls qualitativ und in der Phase gleich. Durch die radialen Bewegungen werden jedoch die quantitativen Unterschiede der Ausgangsströmung vermindert. In elastischen Röhren verhalten sich bei sinusförmiger Pulsation Druck und Strömung am Eingang qualitativ wie im starren System. Entsprechend der geringeren quantitativen Unterschiede der Ausgangsströmung, d. h. der effektiven axialen Strömung, ändert sich der Druck jedoch nicht so stark wie in einem starren Vergleichssystem.

Bei arrhythmischer Pulsation liegen die Verhältnisse ähnlich wie bei rhythmischer, wenn die Pulse etwa sinusförmig sind. Die arrhythmische Pulsation kann nur begrenzte Zeit dauern. Sie muß entweder in eine rhythmische oder in eine gegensinnig arrhythmische Pulsation übergehen. Im zweiten Falle kann allerdings der Zustand zur Zeit des Wendepunktes ebenfalls als rhythmisch angesehen werden, so daß in jedem Falle die arrhythmische Pulsation den Übergang von einer rhythmischen zu einer anderen rhythmischen Pulsation darstellt. Während der verbindenden arrhythmischen Pulsation werden die Maxima und Minima des Druckes vom Zeitpunkt der rhythmischen Ausgangsströmung zum Zeitpunkt der rhythmischen Endströmung verschoben. Bei der verbindenden arrhythmischen Pulsation eilt damit der Druck der Strömung ebenfalls voraus.

Wird in eine elastische Röhre die Flüssigkeit sinusförmig rhythmisch pulsierend eingepumpt, dann dauert es eine gewisse Zeit, bis sich im ganzen System eine rhythmische Pulsation einstellt. Zu Beginn dieser Einstellphase, vor allem beim ersten Puls, kann der Druck wie bei einem Einzelpuls der Strömung nachfolgen.

Da Quell- und Senkströmung solange bestehen, wie der Druck steigt oder sinkt, erreichen Quell- und Senkvolumen ihr Maximum mit dem Maximum bzw. Minimum des Druckes. Druck- und Volumpuls verlaufen phasengleich; maximale und minimale Weite des einzelnen Querschnittes fallen daher zeitlich mit dem Maximum und Minimum des Druckes zusammen. Bei sinusförmiger, fortlaufender Pulsation nimmt daher die Weite der Röhre nach dem Druckmaximum bis zum Strömungsmaximum bereits wieder ab und nach dem Druckminimum bis zum Strömungsminimum wieder zu.

### *Gleichmäßige und wellenförmige Ausbreitung*

Betrachtet man das Geschehen nicht an einem Querschnitt, sondern längs der Röhre, so ergibt sich aus dem bisher Gesagten folgendes Bild:

Bei fortlaufender Pulsation mit sinusförmigem Puls ändert sich die Strömung im ganzen System zur selben Zeit qualitativ gleichartig. Durch

die radialen Bewegungen sind die Änderungen am Anfang der Röhre am stärksten. Bei positivem Einzelpuls, d. h. wenn dieser mit einer Strömungszunahme beginnt, werden das Strömungsmaximum und der Endwert der Strömung gegen das Rohrende immer später erreicht. (Bei negativem Einzelpuls gilt dies für das Strömungsminimum). Sinngemäß verhält es sich bei fortlaufender Pulsation mit asymmetrischem Puls. Bei steilem Anstieg und langsamem Abfall wird das Strömungsmaximum gegen das Rohrende hin später erreicht, bei langsamem Anstieg und schnellem Abfall das Strömungsminimum. Demgegenüber ändert sich der Druck bei diesen Arten von Strömungen zur selben Zeit in der ganzen Röhre qualitativ gleichartig. Denn der Druckablauf wird (qualitativ) von der effektiven axialen Strömung bestimmt. Die Druckänderungen sind am Eingang am stärksten, da hier die verschiedenen Widerstände am größten sind. Die pulsierende Strömung breitet sich gleichmäßig aus. Ein derartiges Verhalten setzt indessen voraus, daß die Flüssigkeit langsamer als mit der Wellengeschwindigkeit des Systems eingestoßen wird.

Erfolgt der Einstoß rascher, so breitet sich der Puls wellenförmig aus. Von dieser Bewegung wird anfänglich der ganze Querschnitt erfaßt. Wir vermuten aber, daß die Ausbreitung dann zunehmend gleichmäßig und die wellenförmige Bewegung auf den Rand (Schlauchwellen) zurückgedrängt wird. Bei reiner wellenförmiger Bewegung eilt der Druck der Strömung voraus. Er beschleunigt die Flüssigkeitsteilchen, die er antrifft, und verzögert die ankommenden.

#### *Arteriellcs System*

Sollte es sich so verhalten, so erhebt sich die Frage, ob in der Aorta die Ausbreitung noch rein wellenförmig ist. Bekanntlich erreicht der Druck in der Aorta sein Maximum nach der Strömung. Dieses Verhalten könnte nämlich dadurch verursacht werden, daß der oben beschriebene Mechanismus für den Einzelpuls wirksam ist. Wir vermuten deshalb, daß bereits in der Aorta die anfänglich vorwiegend wellenförmige Ausbreitung zum Teil in eine gleichmäßige übergeht. Bekanntlich wird jedoch das Nachfolgen des Druckes durch eine Reflexion der Pulswelle erklärt, d. h. daß kurz vor Systolenende die reflektierte Pulswelle das Herz erreicht, gegen die es seine letzten ml Blut auswirft (SINN 1956). Da die Wellengeschwindigkeit von der Elastizität abhängt, würde die reflektierte Welle je nach Einwurfdauer das Herz zu verschiedenen Phasen seiner Tätigkeit erreichen können, z. B. möglicherweise auch erst nach Systolenende?

Als Ort der Reflexion kommen vor allem die Übergangsstellen von größerer zu geringerer Elastizität in Betracht. Das Ausmaß der Reflexion hängt von den Unterschieden in der Elastizität und von der Länge der Übergangsstrecke ab. Schließlich ist noch von Bedeutung, ob an der Übergangsstelle noch der gesamte Querschnitt oder nur der Rand von der wellenförmigen Bewegung erfaßt wird.



Wir glauben, daß an solchen Übergangsstellen eine noch über den Querschnitt ausgedehnte wellenförmige Ausbreitung in eine gleichmäßige umgewandelt wird. Wenn nämlich eine Wellenbewegung nur durch einen Einwurf von mindestens ebenso großer Geschwindigkeit wie die der Welle ausgelöst wird, ist diese Bedingung an Übergängen von größerer zu geringerer Elastizität nicht gegeben, da die Wellengeschwindigkeit in weniger elastischen Gefäßen größer ist. Danach ist anzunehmen, daß sich bereits in großen Arterien die pulsierende Strömung vorwiegend gleichmäßig ausbreitet, wobei die aus der Aorta ankommende Wellenbewegung auf den Rand zurückgedrängt wurde. Diese Schlauchwellen überlaufen die sich gleichmäßig ausbreitende Grundströmung, beeinflussen sie aber als Randerscheinungen nicht nennenswert. Sie werden sich stattdessen mit der Aufspaltung in die einzelnen Äste und durch den dämpfenden Einfluß des umgebenden Gewebes in der Peripherie verlieren.

In der Aorta wird die unterbrochene in eine fortlaufende Pulsation mit asymmetrischer Pulsform umgewandelt. Für die Druck-Strömungs-Beziehung in den großen Arterien ist somit wesentlich, ob die Pulse noch so stark asymmetrisch sind, daß bei der gegebenen Elastizität der Druck sein Maximum nach der Strömung erreicht. Nach unseren Messungen ist dies nicht der Fall. Bei einer asymmetrischen Pulsform, wie ihn die Thermistoren in der Femoralis messen (Abb. 2), wird das Maximum der Beschleunigung sehr bald nach Pulsbeginn, d. h. nach dem Strömungsminimum erreicht. Die Elastizität der Femoralis ist vermutlich viel zu gering, um den Einstoß in ihrem Anfangsteil abfangen zu können. Die dadurch bedingte starke Zunahme des axialen Trägheitswiderstandes bestimmt weitgehend die Lage des Druckmaximums, während die Nachschwankung durch die schwächeren Reibungswiderstände verursacht wird. Der Puls ist etwa dreieckförmig mit steilem Anstieg und langsamerem Abfall. Wie bereits erwähnt, kann der Druck bei solchen Pulsen zwei Maxima durchlaufen, wovon das erste durch das plötzliche Einsetzen der gleichförmigen Beschleunigung und das zweite durch die Reibungswiderstände bedingt ist.

Bekanntlich ist die Druckamplitude in der Brachialis kleiner als in der Femoralis, obgleich die Brachialis näher am Herzen liegt. Die Druckamplitude bei gegebenem Eingangspuls hängt sowohl von der Elastizität als auch von der mittleren Weite und Länge des Gefäßbaumes ab. Mittlere Weite und Länge des Brachialisgebietes sind kleiner als die des Femoralisgebietes. Zudem ist die Strömung in der Femoralis stärker als in der Brachialis. Dadurch sind an sich Voraussetzungen dafür gegeben, daß die Druckamplitude in der Femoralis größer ist als in der Brachialis. Indessen genügen diese Voraussetzungen allein hierfür noch nicht. Daß solche Unterschiede zwischen den Druckamplituden einzelner Gefäßgebiete vorkommen können, setzt weiterhin verschieden hohe Abgangsstellen an der Aorta und eine wellenförmige Ausbreitung in der Aorta voraus. Von Bedeutung ist weiterhin, ob eine Arterie im stumpfen oder spitzen Winkel von der Aorta abgeht. Die Iliaca-Femoralis schließt sich sogar

fast in axialer Richtung an die Aorta an. So trifft die Pulswelle frontal auf ein Gebiet mit geringerer Elastizität und großer mittlerer Weite und Länge.

### *Schlußbemerkungen*

Der Unterschied unserer Ansichten zu der Lehrmeinung besteht im wesentlichen darin, daß wir bei pulsierender Strömung in elastischen Röhren neben der wellenförmigen eine gleichmäßige Ausbreitung annehmen und daß sich u. E. die pulsierende arterielle Strömung (von der Aorta abgesehen) vorwiegend gleichmäßig ausbreitet. Die Druck-Strömungs-Beziehung, wie wir sie mit Thermistoren und Glasplattenmanometern messen, lassen sich durch die Gegebenheiten bei gleichmäßiger Ausbreitung erklären. Wir glauben weiterhin, daß die Elastizität der einzelnen Gebiete nicht ausreicht, um das Entstehen wirksamer Trägheitswiderstände zu verhindern. Vielmehr sind nach unserer Auffassung die Trägheitswiderstände genügend stark, um den Druckablauf wesentlich mitzubestimmen. Unsere Ansichten setzen voraus, daß die schnell anzeigenden Thermistoren den Strömungsablauf zeitlich und qualitativ richtig erfassen. In Modellversuchen konnten die Messungen durch gleichzeitiges Registrieren der Tätigkeit der Pulspumpe auf ihre Zuverlässigkeit überprüft werden. Die dabei beobachtete Anzeigeträgheit der Thermistoren ist zu gering, als daß sie die Richtigkeit unserer Ergebnisse in Frage stellen könnte. Allein die Tatsache, daß bei gleichem Eingangspuls — d. h. bei gleichem Strompuls an der Meßstelle — der Druck bei einem Einzelpuls der Strömung nachfolgt, während er bei fortlaufender Pulsation ihr vorausseilt, spricht gegen die Möglichkeit, diese Unterschiede durch die Trägheit der Thermistoren zu erklären.

Sollten trotzdem Zweifel an unseren Ergebnissen bestehen, so empfehlen wir, Druck und Strömung in folgender Versuchsanordnung einmal direkt zu beobachten:

Eine Glasröhre als Beobachtungsstrecke wird pulsierend durchströmt. Der Röhre ist das elastische System angeschlossen. Der Axialfaden oder ein anderer Teil des Querschnittes wird punktförmig angefärbt. Neben die Glasröhre wird der Lichtzeiger des Manometers geworfen. Bis zu einer Frequenz von 100/min ist ohne weiteres zu erkennen, daß bei rhythmischer Pulsation (sinusf.) der Druck der Strömung vorausseilt.

### *Zusammenfassung*

Die Messung pulsierender Strömung in Arterien und Modellanordnungen mit Thermistoren und Glasplattenmanometern ergab, daß bei fortlaufender Pulsation der Druck der Strömung vorausseilt. Nur bei stark asymmetrischer Pulsform und großer Elastizität kann der Druck der Strömung nachfolgen. Bei Einzelpulsen dagegen eilt der Druck der Strömung nur in starren oder annähernd starren Röhren voraus. Es wird neben einer wellenförmigen eine gleichmäßige Ausbreitung der pulsierenden Strömung angenommen. Die Art der Ausbreitung hängt von der Einwurfgeschwindigkeit und von der Elastizität ab. Nach unserer Auffassung ist die Ausbreitung nur in der Aorta vorwiegend wellenförmig, in den übrigen Arterien dagegen vorwiegend gleichmäßig.

*Summary*

In a pulsating flow in arteries and elastic tubing, the pressure travels ahead of the flow. The reverse is true only in cases of a decidedly asymmetric pulsation and considerable elasticity of the vessel walls. An isolated beat of pulse shows the phenomenon of pressure preceding flow only in rigid or nearly rigid tubing. Besides a wave-like spread a continuous travel of pulsating flow is assumed.

*Résumé*

En cas de courant pulsatif, la pression devance le courant dans les artères et dans des tubes élastiques. Seulement en cas de pulsations fortement asymétriques et de grande élasticité, la pression peut suivre le courant. En cas de pulsations isolées par contre, la pression ne précède le courant que dans des tubes rigides ou presque rigides. On suppose qu'à côté d'une propagation en forme d'ondes du courant pulsatif, il y a aussi une propagation régulière.

**Schrifttum**

Broemser, Ph. und O. F. Ranke, Zschr. Biol. **90** (1930): 467 — Eck, B., Technische Strömungslehre. Berlin 1954 — Felix, W., Strömungsmessung mit Thermistoren (in Vorbereitung) — Frank, O., Zschr. Biol. **32** (1895): 370; **37** (1899): 483 — Hagen, G., Poggendorffs Annalen **46** (1839), 5: 423 — Hürthle, K., Pflügers Arch. **200** (1923): 66 — Kaufmann, W., Technische Hydro- und Aeromechanik. Berlin 1954 — Poiseuille, Compt. rend. Acad. roy. **11**, 1840, **12**, 1841 — Sinn, W., Akad. Wiss. u. Lit. (math.-naturwiss. Klasse) Mainz 1956, 11: 647 — Wetterer, E., Zschr. Biol. **100** (1940): 286 — Wezler, K. u. A. Böger, Zschr. Kreislaufforsch. **28** (1936): 391 — dies., Erg. Physiol. **41** (1939): 359.



*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München  
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. A. W. Forst)*

## **Untersuchungen über den Einfluß von Corticosteron auf die Kontraktionskraft des isolierten Herzmuskels und auf die inotrope Wirkung des g-Strophanthins\* \*\***

*Von Melchior Reiter*

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 23. Juni 1960

Zur Erklärung des Wirkungsmechanismus der Digitalisglykoside wurde von *Wilbrandt* eine Vorstellung entwickelt, die von der Annahme ausgeht, daß der aktive Kationentransport durch die Membran der Herzmuskelzellen mittels chelatbildender Corticosteriode erfolgt; diese würden durch die strukturell verwandten Glykoside verdrängt, wodurch sich die mehrfach beobachtete Hemmung des K- und Na-Transportes erklären ließe. Eine gleichzeitige Hemmung des Ca-Transportes würde zu einer Erhöhung der intrazellulären [Ca] führen, die letztlich die Ursache für die Zunahme der Kontraktionskraft sei. Die Grundlage der Digitalis-Wirkung bestünde demnach im Antagonismus gegenüber den Corticosterioden.

Gestützt wird diese Hypothese — wenigstens was ihre Beziehung zur inotropen Wirkung angeht — durch eine Untersuchung von *Schatzmann* an isolierten Aortenstreifen der Ratte. Diese Streifen verkürzen sich, wenn man Strophanthin in hoher Dosis zusetzt. *Schatzmann* fand, daß die Verkürzungsgeschwindigkeit durch Zusatz von Corticosteron verlangsamt wird.

Im Folgenden wird über diesbezügliche Versuche an isolierten Herzstreifen der Ratte berichtet.

---

\* Herrn Professor Dr. Dr. A. W. Forst zum 70. Geburtstag.

\*\* Eine vorläufige Mitteilung (*Reiter und Noé*) erfolgte auf der 25. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft vom 22. Sept. bis 2. Okt. 1959 in Basel.

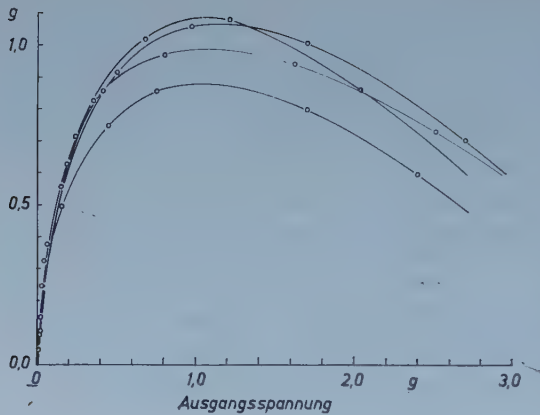


Abb. 1. Abhängigkeit der Kontraktionskraft (Ordinate) von der Ausgangsspannung (Abszisse) beim isolierten Herzstreifen der Ratte.

Kurven von oben nach unten: 50, 70, 90 und 30 Minuten nach Inkubationsbeginn.

### Methodik

Aus dem rechten Rattenventrikel wurde ein ca. 1,5–2,0 mm breiter Streifen entlang der Ausflußbahn der A. pulmonalis parallel dem sulcus longitudinalis anterior geschnitten, ähnlich wie es Feigen et al. angegeben hatten, jedoch auch das obere Stück bis zur Klappe der A. pulmonalis mit einbeziehend. Dieser Streifen ist dünner als die übrige Muskelplatte des rechten Ventrikels, am dünnsten bei Ratten zwischen 70–100 g Körpergewicht, ca. 0,5–0,7 mm. Das Gewicht der in den beiden hier beschriebenen Versuchsgruppen verwendeten Tiere lag zwischen 70–80 g. Die Streifen wurden inkubiert in 10 ml Krebs-Henseleit-Lösung, enthaltend 3,2 mMol/l Ca und 0,02 molar Glucose, durchgast mit 95 % O<sub>2</sub> + 5 % CO<sub>2</sub>. Bei der einen Hälfte der Versuche wurde dem Medium zu Beginn Corticosteron (Schering A.G.) in alkoholischer Lösung zugesetzt, der Kontrollserie Alkohol allein (endl. Konzentration 0,5 %). Die Streifen wurden mit der Frequenz 1/sec elektrisch gereizt. Die Spannung betrug 100 mg mit Ausnahme der 2–3 Minuten dauernden Dehnung bei Aufnahme der Längen-Spannungs-Diagramme, was jeweils 30, 50, 70 und 90 Minuten nach Inkubationsbeginn geschah. Temperatur 37° C.

### Ergebnisse

In der Abb. 1 ist das Verhältnis von Ausgangsspannung zu Kontraktionskraft aufgetragen, wie es aus den Längen-Spannungs-Diagrammen für die verschiedenen Zeiten gewonnen wurde. Bei 1 g Ausgangsspannung liegen die Kontraktionskurven von oben nach unten in nachstehender Reihenfolge: 50; 70; 90; 30 Minuten. Aus der Abbildung geht hervor, daß eine maximale Kontraktionskraft bei 1,0–1,2 g Grundspannung entwickelt wird und ferner, daß die Werte 50 Minuten nach Inkubationsbeginn ihr Optimum erreicht haben, von dem sie dann langsam wieder absinken.

Für die hier zu prüfende Frage, ob und wie die Strophanthinwirkung durch Corticosteron beeinflusst wird, schien es zweckmäßig, am selben Muskel durch nacheinander verabfolgte, steigende Strophanthindosen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu ermitteln und zu sehen, ob diese Beziehung durch eine relativ hohe Corticosteronkonzentration geändert wird. Da aus früheren Untersuchungen (Reiter) bekannt ist, daß die Strophanthinwirkung am isolierten Rattenherzmuskel nach 5–10 Minuten ihr

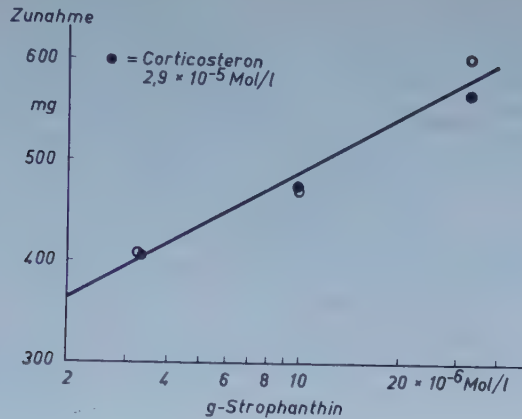


Abb. 2. Beziehung zwischen Strophanthin-Konzentration und inotroper Wirkung (Zunahme der Kontraktionskraft gegenüber 30-Minutenwert) mit und ohne Corticosteron.

Maximum erreicht hat, wurde das Strophanthin den Muskelstreifen immer 10 Minuten vor Durchführung des Längen-Spannungs-Diagrammes zugesetzt, woraus sich folgendes Arbeitsschema ergab:

- 30 min: Längen-Spannungs-Diagramm als Kontrollwert
- 40 min: Zusatz von g-Strophanthin endl. Konz.  $3,3 \times 10^{-6}$  Mol/l
- 50 min: Längen-Spannungs-Diagramm
- 60 min: Zusatz von g-Strophanthin, neue endl. Konz.  $1 \times 10^{-5}$  Mol/l
- 70 min: Längen-Spannungs-Diagramm
- 80 min: Zusatz von g-Strophanthin, neue endl. Konz.  $3,3 \times 10^{-5}$  Mol/l
- 90 min: Längen-Spannungs-Diagramm

Aus den Längen-Spannungs-Diagrammen wurden die Kontraktionskräfte für die optimale Ausgangsspannung von 1,2 g ermittelt. Die unter Strophanthin erhaltenen Werte wurden mit dem 30-Minutenwert verglichen und die Erhöhung gegenüber diesem Kontrollwert als „Zunahme“ der Kontraktionskraft in Abhängigkeit von der Strophanthinkonzentration aufgetragen (Abb. 2) und zwar in Mittelwerten von 12 Einzeluntersuchungen ohne und von 15 mit Corticosteron. Die so gewonnene Dosis-wirkungsbeziehung ist nicht vollständig und reicht nicht aus, um etwa aus ihr die mittlere Wirkkonzentration zu ermitteln; denn erstens geht aus der Kurve nicht hervor, ob es sich bei der höchsten verwendeten Konzentration schon um die am stärksten wirksame handelt, und zweitens ist ein Teil der „Zunahme“ auf die niedrigste Konzentration mit Sicherheit auf die zwischen 30 und 50 Minuten zu erwartende spontane Verbesserung der Kontraktionskraft zurückführen (siehe Abb. 1). Wie hoch dieser Anteil bei den Strophanthin-Versuchen ist, läßt sich nicht feststellen; aus einer Vergleichsserie ohne Strophanthin kann lediglich geschlossen werden, daß er etwa 20 % der gefundenen Zunahme beträgt. Doch ist dies für die anstehende Frage nicht entscheidend, sondern allein die Tatsache, daß im gewählten System höhere Dosen Strophanthin größere Wirkungen erzielen, und daß die einzelnen Versuche wegen der konstanten Versuchsbedingungen miteinander vergleichbar sind. Der Ver-



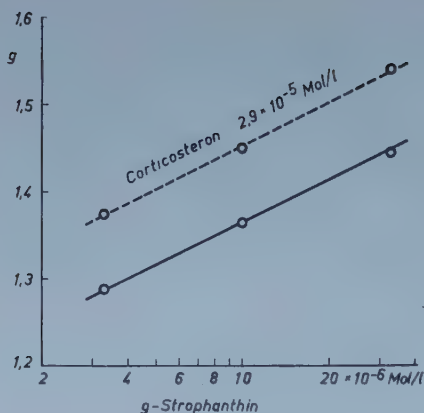


Abb. 3. Absolutwerte der Kontraktionskraft in Abhängigkeit von Strophanthin und Corticosteron.

gleich ergibt eindeutig, daß die Dosis-Wirkungs-Beziehung durch Corticosteron in der Konzentration  $2,9 \times 10^{-5}$  Mol/l (10 mg/l) nicht verändert ist. Während *Schatzmann* die Geschwindigkeit der durch Strophanthin ausgelösten Verkürzung isolierter Aortenstreifen der Ratte schon durch eine gegenüber dem Strophanthin um zwei Größenordnungen geringeren Corticosteron-Konzentration gehemmt fand, ist am isolierten Herzmuskel der Ratte die inotrope Strophanthin-Wirkung von  $3,3 \times 10^{-6}$  Mol/l nicht durch die zehnfach höhere Corticosteron-Konzentration, also nicht bei einer tausendfachen Verbesserung des Verhältnisses Corticosteron/Strophanthin zugunsten des Corticosterons zu hemmen.

Aus der Abb. 3, auf der nicht die Zunahme der Kontraktionskraft gegenüber dem 30-Minutenwert, sondern die absolute Kontraktionskraft mit und ohne Corticosteron in ihren Mittelwerten aufgetragen ist, geht hervor, daß die Werte der Muskeln mit Corticosteron alle höher liegen als die nicht mit dem Hormon behandelten. Dies gilt auch für den 30-Minutenkontrollwert, denn sonst könnten nicht die Zunahmen der Kontraktionskraft mit und ohne Corticosteron (Abb. 2) nahezu identisch sein. Der Unterschied ist statistisch allerdings nicht gesichert ( $P < 0,4$ ). Es wurde daher die Anzahl der 30-Minuten-Werte für beide Gruppen auf 27 bzw. 29 vermehrt. Die Mittelwerte dieser größeren Kollektive liegen mit 888 und 1013 mg noch etwas weiter auseinander als die ursprünglichen Mittelwerte (880 und 969 mg); und die Wahrscheinlichkeit, daß es sich um eine zufällige Differenz handelt, ist geringer ( $P < 0,1$ ).

Wird Corticosteron in gleicher oder höherer Dosis (20  $\mu$ g/ml) den Herzmuskelstreifen 70 bzw. 100 Minuten nach Inkubationsbeginn zugesetzt, ist ein verwertbarer inotroper Effekt nicht zu beobachten. Daraus geht hervor, daß es sich bei der kontraktionskraftverbessernden Wirkung des zu Beginn zugesetzten Corticosterons um keine der inotropen Strophanthin-Wirkung vergleichbare Beeinflussung der Muskelaktion handeln kann.

### Diskussion

Ein Antagonismus zwischen Corticosteron und Strophanthin bezüglich der inotropen Wirkung am Herzmuskel läßt sich aus diesen Versuchen nicht ableiten. Wahrscheinlich handelt es sich bei der durch  $10^{-4}$ — $10^{-3}$  molar Strophanthin ausgelösten Verkürzung von Aortenstreifen (Schatzmann) nicht um einen Vorgang, welcher der inotropen Wirkung von  $10^{-6}$ — $10^{-5}$  molar Strophanthin am Herzmuskel vergleichbar ist.

Die durch Corticosteron (10 mg/l) erzielte Erhöhung der Kontraktionskraft von ca. 10 % entspricht nicht der rasch einsetzenden inotropen Wirkung des Strophanthins; sie ließ sich nur beobachten, wenn das Hormon von vornherein der Inkubationslösung zugesetzt wurde. Sie läßt sich wohl am ehesten als eine Wirkung auffassen, die sekundär über eine vom Stoffwechsel her bedingte Verbesserung des inneren Milieus erfolgt.

### Zusammenfassung

1. Ein Antagonismus zwischen Corticosteron und g-Strophanthin bezüglich der inotropen Wirkung ließ sich an isolierten Herzstreifen der Ratte nicht nachweisen.

2. Zusatz von Corticosteron (10  $\mu$ g/ml) zur Inkubationslösung führt zu einer Verbesserung der Kontraktionskraft isolierter Herzstreifen der Ratte von etwa 10 %, die statistisch jedoch nicht gesichert ist ( $P < 0,1$ ).

### Summary

1. An antagonism between corticosterone and g-strophantine, regarding their inotropic effects, could not be demonstrated on isolated strips of rat cardiac muscle.

2. Addition of corticosterone to the incubating medium (10  $\mu$ g/ml) improved the force of contraction of isolated strips of rat cardiac muscle by about 10 %, which, however, is not statistically validated ( $P < 0.1$ ).

### Résumé

1. On ne peut pas déceler d'antagonisme entre le corticostérone et la g-strophantine en ce qui concerne leur action inotrope sur des bandes isolées de cœur de rat.

2. Si on ajoute du corticostérone (10  $\mu$ g/ml) à une solution d'incubation on obtient une amélioration de la force de contraction de bandes isolées du cœur de rat, faisant la somme à peu près 10 %, qui pourtant ne sont pas sécurités par la statistique.

### Schrifttum

Feigen, G. A., D. T. Masuoka, C. H. Thienes, P. R. Saunders and G. B. Sutherland, Stanford Med. Bull. **10** (1952): 27 — Reiter, M., Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **227** (1956): 300 — ders., Pflügers Arch. **267** (1958): 158 — Reiter, M. u. J. Noé, Arch. exper. Path. Pharmakol. **238** (1960): 75 — Schatzmann, H. J., Experientia (Basel) **15** (1959) 73 — Wilbrandt, W., Helv. physiol. Acta **16** (1958): 31 — ders., Wien. med. Wschr. **108** (1958): 809 — ders., Schweiz. med. Wschr. **89** (1959): 363.

*Aus der Insulin-Prüfstelle beim Pharmakologischen Institut der Universität München (Vorstand: Prof. Dr. Dr. A. W. Forst) und der Medizin-Meteorologischen Beratungsstelle Bad Tölz des Deutschen Wetterdienstes (Vorstand: Dr. H. Brezowsky)*

## **Der Einfluß der Wettervorgänge auf den Blutzuckerspiegel des Kaninchens\***

*Von Helmuth Brezowsky und Sigrid Hansen*

Mit 6 Abbildungen

Eingegangen am 10. Juni 1960

### *Problemstellung*

In einer ersten Arbeit<sup>1</sup> hatten wir gezeigt, daß das Wetter einen Einfluß auf die Blutzuckersenkung nach Insulin-Gaben beim Kaninchen hat. Auf das genaue Ergebnis wird im Verlauf dieser Arbeit noch kurz eingegangen. Jetzt interessierte, ob

1. der Nüchternblutzucker, untersucht an denselben Tieren, an denen die Einwirkung auf die Blutzuckersenkung festgestellt wurde, ebenfalls wetterabhängige Schwankungen aufweist,
2. der Morgenblutzucker an Nicht-Hungertieren wetterabhängige Schwankungen aufweist.

Zum besseren Verständnis der vorliegenden Untersuchungen sei im Vorweg nochmals kurz die Methodik der Insulin-Testung dargestellt.

### *Methodik der Insulin-Testung*

Die Insulin-Prüfung (Feststellung der internationalen Einheitenzahl/cm<sup>3</sup>) wird an ausgewachsenen, gesunden Kaninchen im sogenannten „Kreuztest“ durchgeführt. Von einer Tiergruppe von 10—12 Tieren bekommt am ersten Versuchstag die erste Hälfte Standard-Insulin, die zweite Hälfte das zu prüfende Insulin subkutan gespritzt. 5—7 Tage später bekommt von derselben Tiergruppe dann die erste Hälfte das zu prüfende Insulin, die zweite Hälfte das Standard-Insulin gespritzt. Den Versuchstieren, deren Gewicht zwischen 2 und 3 kg liegt und die, bevor sie in den Versuch genommen werden, ab 14 Uhr des Vortages und bis zur Beendigung des Versuches hungern müssen, wird zu Versuchsbeginn aus der Ohrvene eine Blutprobe entnommen, der „Nüchternwert“. Anschließend bekommen sie die auf das Körpergewicht berechnete Dosis Insulin gespritzt. Dann wird stündlich 5 Stunden lang jeweils

---

\* Herrn Professor Dr. Dr. A. W. Forst zum 70. Geburtstag gewidmet.



eine weitere Blutprobe entnommen, insgesamt 6 Proben von jedem Tier, deren Blutzuckergehalt nach der Methode von Hagedorn-Jensen bestimmt wird. Insulin senkt den Blutzuckerspiegel. Aus dem Blutzuckergehalt der 6 Blutproben wird die Senkung in Prozenten für das einzelne Versuchstier berechnet und aus den Blutzuckersenkungen aller Tiere der Versuchsgruppe an beiden Versuchstagen die Einheitszahl des zu prüfenden Insulin-Präparates. Nach jedem Kreuztest haben die Tiere eine Erholungszeit von 8—14 Tagen, bevor sie wieder in einen Kreuztest genommen werden. Es liegen also keine täglichen Messungen von den gleichen Tieren vor.

### *1. Die Aufbereitung des biologischen Versuchsmaterials für die meteorologische Bearbeitung*

Wie aus der Methodik ersichtlich, erhält man an jedem Versuchstag sowohl den „Nüchternwert“ wie die Blutzuckersenkung vom gleichen Tier. Während in der früheren Arbeit<sup>1</sup> nur die Blutzuckersenkungen betrachtet wurden, liegen dieser Arbeit die an den gleichen Tieren und gleichen Versuchstagen gemessenen „Nüchternwerte“ zugrunde. Damit war infolge des sehr einheitlichen biologischen Materials die Möglichkeit des Vergleichs der Ergebnisse der Nüchternwert-Untersuchungen mit denen der Blutzuckersenkung gegeben, bzw. der Aufdeckung vielleicht vorhandener Beziehungen zwischen beiden. Insgesamt liegen dieser Arbeit die von 32 Kaninchen an 122 Tagen des Jahres 1957 gemessenen Nüchternwerte zugrunde. Alle Tiere waren während des ganzen Jahres im Versuch.

#### *1. Nüchternwerte an Hungertieren*

Die Nüchternwerte sind bei den einzelnen Tieren verschieden. Dies zeigt Tab. 1, in der für alle 32 Tiere die individuellen Jahresmittel der Nüchtern-Blutzuckerwerte zusammengestellt sind.

Um vergleichbare Werte zu erhalten, wurde für jedes Tier nicht nur der individuelle Jahresmittelwert = Normalwert des Nüchternblutzuckers gebildet, sondern von diesen erhaltenen 32 Mittelwerten der Versuchstiere, die alle als individuelle Normalwerte auf der 0-Linie liegen, nun die individuellen Abweichungen berechnet, die positiv einen größeren, negativ einen geringeren Blutzuckergehalt des Nüchternwertes anzeigen. Bei der Zusammenstellung der so gewonnenen echten Abweichungen von den individuellen Mittelwerten in einer Tabelle, nach Versuchstagen und Tieren geordnet, fiel auf, daß an einigen Tagen 80—100 % der Versuchstiere nur positive bzw. nur negative Abweichungen zeigten, an anderen Tagen dagegen sowohl positive wie negative Abweichungen auftraten.

#### *2. Nüchternwert an Nicht-Hungertieren (Morgenblutzucker)*

Infolge der international festgelegten Methodik der Insulin-Prüfung wird beim Insulin-Test nur mit Hungertieren gearbeitet.

Im Verlauf der Untersuchungen zeigte es sich von Interesse zu wissen, wie sich der Blutzuckerspiegel verhält, wenn das Tier nach Belieben

Tabelle 1  
Jahresmittelwerte der Nüchtern-Blutzucker

Tier Nr.	Durchschnittl. Nüchternw. Jahresmittel in mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	Tier Nr.	Durchschnittl. Nüchternw. Jahresmittel in mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
2	109	47	102
5	107	30	101
7	106	20	100
13	106	14	99
21	106	4	98
31	106	34	98
22	105	25	97
36	105	41	105
23	105	19	104
12	104	44	104
8	103	26	103
11	103	29	103
24	103	33	103
18	102	46	102
38	102	6	102
42	102	35	99

fressen kann. Aus den Blutzucker-Tagesprofilen beim Diabetiker ist bekannt, daß der Blutzucker nach der Nahrungsaufnahme ansteigt, um nach ca. 2 Stunden wieder auf den Ausgangswert zurückzugehen. Beim Stoffwechselgesunden wird der Ausgangswert schon früher, nach ca. 1 Stunde, erreicht bzw. zeigt der Blutzucker nach einer Mahlzeit mit mäßiger Kohlenhydrat-Zufuhr nur unwesentliche, geringe Schwankungen. Als Ausgangswert legt man den „Nüchternwert“ zugrunde, d. h. den Blutzuckerwert, den man morgens nach der Nachtruhe vor der ersten Nahrungsaufnahme bestimmt. Beim Kaninchen hat man keinen vergleichbaren Zeitpunkt der „Nüchternwert-Bestimmung“. Das Kaninchen frißt und schläft abwechselnd Tag und Nacht. Wenn also der „Nüchternwert“ jetzt morgens vor dem Füttern genommen wurde, so ist das ein willkürlich festgesetzter Zeitpunkt, nur dadurch gekennzeichnet, daß alle Tiere daran gewöhnt sind, um diese Zeit neues Futter zu erhalten und daher im Durchschnitt den Hafer weitgehend aufgefressen haben. Bei 15 Tieren wurde nun morgens vor dem Füttern von ca. 8.40 bis 9.20 Uhr an 13 Tagen in der Zeit vom 25. 4. bis 13. 5. 1960 der Blutzucker bestimmt; insgesamt liegen also 195 Nüchternwerte vor. Für jedes der 15 Tiere wurde der individuelle Mittelwert über die 13 Tage gebildet, und um vergleichbare Werte zu erhalten, von allen individuellen Mittelwerten die individuellen positiven und negativen Abweichungen berechnet. Bei der Zusammenstellung der individuellen echten Abweichun-

gen vom individuellen Mittelwert in einer Tabelle, nach Tagen und Tieren geordnet, zeigten sich auch hier Tage mit vorwiegend positiven bzw. negativen Abweichungen, neben Versuchstagen mit sowohl positiven wie negativen Abweichungen.

## II. Meteorologische Auswertung

Der Umwelteinfluß „Wetter“ stellt einen weitverzweigten Komplex von meteorologischen Elementen und Faktoren dar, also eine Summenwirkung oder einen „Akkord“. Am einfachsten ließe sich seine biotrope Wirkung durch einen einzigen biotropen Faktor erfassen, und es hat nicht an Bemühungen gefehlt, ihn zu suchen. Aber genauso wenig, wie man einen organischen Ablauf durch eine einzige Größe darstellen kann, ist es möglich, den Komplex „Wetter“ mit einem einzigen Begriff zu erfassen.

Diese Sachlage kompliziert die Arbeitsmethodik auch auf der meteorologischen Seite außerordentlich. Der einzig gangbare Weg besteht darin, daß man sich bemüht, eine geeignete Auswahl unter den meteorologischen Elementen zu treffen. Sie müssen zwei Bedingungen erfüllen; einmal müssen sie stellvertretend für den größten Teil der übrigen Elemente den meteorologischen Komplex hinreichend beschreiben, und zum zweiten müssen sie möglichst nicht nur Indikatoren, sondern wesentliche meteorologische Faktoren sein. Wenn man in der Lage ist, nicht nur den allgemeinen Wetterablauf zu klassifizieren, sondern ihn zusätzlich durch derartige meteorologische Faktoren zu objektivieren, so entsteht damit eine Arbeitsmethodik, von der man erwarten kann, daß sie mögliche Zusammenhänge zwischen dem Wetterablauf und den biologischen Reaktionen aufzeigt.

An der Medizin-Meteorologischen Beratungsstelle Bad Tölz des Deutschen Wetterdienstes hat *Ungeheuer*<sup>2</sup> eine solche Arbeitsmethode entwickelt. Sie ist im Laufe ihrer praktischen Anwendung von *Brezowsky*<sup>3</sup> zu einem Arbeitsschema ergänzt worden, welches die Grundlage für die Bearbeitung zahlreicher biologischer Materialreihen bildet<sup>4, 5, 6, 7</sup>.

### 1. Das Schema der Wetterphasen

Bei der Einteilung der allgemeinen Wettervorgänge in verschiedene Wetterphasen geht man von der Tatsache aus, daß sich zunächst zwei Hauptgruppen bilden lassen, deren gegensätzlicher Ablauf auch dem Laien geläufig ist. Die eine Gruppe umschließt das sogenannte „störungs-freie Wetter“, also alle Wetterlagen im Bereich eines Hochdruckgebietes und insbesondere an der kälteren Flanke desselben. Diese Lagen sind dadurch gekennzeichnet, daß bei ihnen keine Zufuhr von fremden Luftkörpern anderer Temperatur und Feuchte erfolgt. Vielmehr wird der Wetterablauf in mehr oder minder starkem Umfang allein von der Strahlung bestimmt. Dadurch ist der Gang der meteorologischen Elemente, also die meteorologische Periodik eines Tages, in den meisten



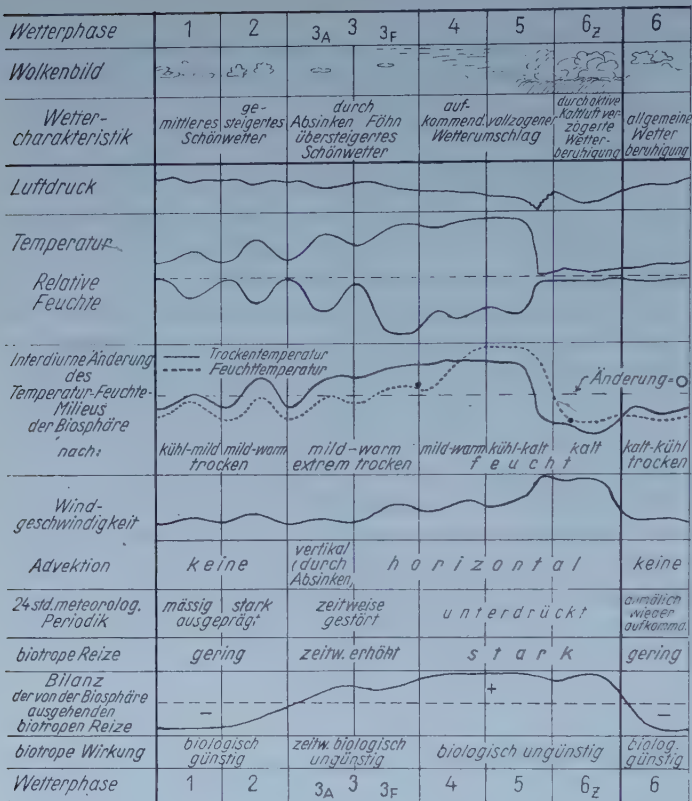


Abb. 1. Wetterphasen und Temperatur-Feuchte-Milieu. Arbeitsschema.

Fällen ungestört. Bildet man bei den verschiedensten Krankheitsbildern die Abweichung vom Erwartungswert ihres Auftretens, so erhält man statistisch eine signifikante Verringerung der biologischen Reaktionen. Wir nennen deshalb diese Wetterphasen, die im Schema mit den Ziffern 1, 2 und 6 auftreten, die biologisch günstigen (vgl. Abb. 1). Die zweite Hauptgruppe dagegen umfaßt die Tage, an denen ein Luftkörper anderer Temperatur und Feuchte eingreift und damit die normale meteorologische Periodik stört. Es handelt sich hier also um das sogenannte „gestörte Wetter“, welches im Bereich der Tiefdruckgebiete auftritt und sich noch bis zur warmen Flanke des Hochdruckgebietes und in seinen Kern hinein erstreckt. Die Zufuhr fremder Luftkörper erfolgt dabei im allgemeinen aus der Horizontalen mit Ausnahme des Absinkens, bei dem der fremde Luftkörper von der Höhe aus vertikal bis zum Erdboden durchgreift. Der Föhn stellt ein an die Orographie gebundenes Zwischenspiel dar, welches nur in seltenen Fällen den Charakter eines ganzen Tages bestimmt und überdies am Alpenrand lediglich an etwa 5 %, im Raum München an etwa 2—3 % aller Tage auftritt. Dort, wo ein hohes Gebirgs-

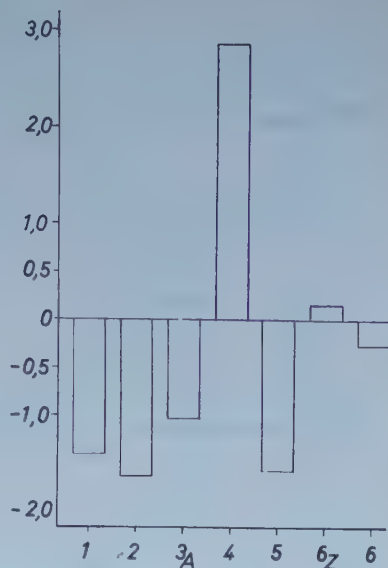
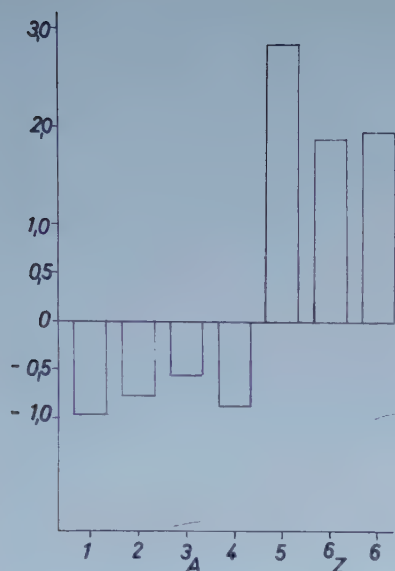


Abb. 2. (links) Abhängigkeit des Nüchternwertes des Blutzuckers von den Wetterphasen bei Hungertieren. Abszisse: Wetterphasen. Ordinate: Mittlere Abweichung in mg %.

Abb. 3. (rechts) Abhängigkeit der Blutzuckersenkung nach Insulingabe von den Wetterphasen. Abszisse: Wetterphasen. Ordinate: Mittlere Abweichung in mg %.

hindernis fehlt, fehlt auch der Föhn. Da biotrope Wirkungen überall auftreten, geht schon hieraus hervor, daß der Föhn keineswegs die alleinige biotrope Wetterlage darstellen kann. Vielmehr meint der Laie mit dem Föhn meist eben einen der vielen belastenden Wettervorgänge. Statistisch tritt beim gestörten Wetter eine positive Abweichung vom Erwartungswert der auftretenden Krankheitsbilder auf. Wir nennen diese Wetterphasen daher „biologisch ungünstig“. Im Schema haben sie die Ziffern 3—6z.

Die Einteilung der Wettervorgänge nach den Wetterphasen gibt zunächst nur einen qualitativen Begriff und dient zur statistischen Erfassung der Zusammenhänge zwischen Wettervorgang und biologischer Reaktion. Wir müssen diesen Begriff noch durch meteorologische Faktoren objektivieren und differenzieren. Denn wie aus Abb. 1 hervorgeht, kann je nach Wetterlage und Jahreszeit das Temperatur-Feuchte-Milieu der Biosphäre eine große Zahl von verschiedenen Zuständen annehmen. Man muß dabei bedenken, daß grundsätzlich jeder durch eine Wetterphase gekennzeichnete meteorologische Ablauf die verschiedensten Stadien durchlaufen kann. Aus diesem Grunde wenden wir als zusätzliches Kriterium in dem oben geforderten Sinne das Temperatur-Feuchte-Milieu an.

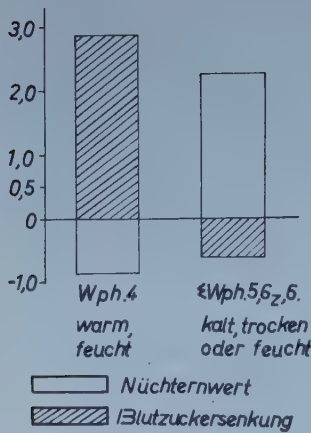


Abb. 4. Abhängigkeit von Nüchternblutzucker und Blutzuckersenkung nach Insulingabe bei Hungertieren vom Temperatur-Feuchte-Milieu. Ordinate: Mittlere Abweichung in mg %.

## 2. Das Temperatur-Feuchte-Milieu

Wie aus dieser Bezeichnung hervorgeht, haben wir die Temperatur sowie die Feuchttemperatur\*, also zwei wesentliche meteorologische Elemente, zur Kennzeichnung des biosphärischen Milieus ausgewählt. Beide Faktoren sind in der Lage, für einen Großteil der übrigen meteorologischen Elemente den aus der Gesamtheit gebildeten Komplex stellvertretend quantitativ zu bestimmen. Durch ein geeignetes Rechenverfahren wird dabei diejenige Wasserdampfänderung erfaßt, welche über die normale temperaturabhängige Feuchte hinaus mit der Ankunft eines fremden Luftkörpers der Biosphäre des Beobachtungsortes zugeführt wird. Der Begriff des Temperatur-Feuchte-Milieus bedeutet daher die interdiurne Änderung von Trocken- und Feuchttemperatur am Beobachtungsort, bezeichnet also einen zeitlichen Differentialquotienten der beiden Größen\*\*. Die Angabe dieser Änderung enthält also stets einen Doppelbegriff, nämlich den von trockener und feuchter Temperatur gleichzeitig. Wir sind damit in der Lage, jede einmal bestimmte Wetterphase durch die Änderung gemessener Größen zu objektivieren und ihr das gerade charakteristische Temperatur-Feuchte-Gepräge zuzuordnen.

\* Die Feuchttemperatur ist diejenige Temperatur, welche man an Feuchtermometern nach ausreichender Aspiration (2 m/sec) abliest. Sie sinkt um so stärker gegenüber der Trockentemperatur, je mehr Wasser verdunsten kann.

\*\* Wesentlich ist hierbei also, daß der temperaturunabhängige Anteil der Änderung der Feuchttemperatur berechnet wird. Die Ausgangsüberlegung hierzu besteht in der Tatsache, daß zwischen Trocken- und Feuchttemperatur eine quantitativ bekannte *mittlere* lineare Beziehung nachweisbar ist. Diese Beziehung gilt für einen größeren Raum, wie etwa Europa, ohne jegliche Abweichung. Sie ermöglicht es, die aktuelle Änderung der Feuchttemperatur dadurch zu bestimmen, daß man berechnet, um welchen Betrag und in welcher Richtung die *aktuelle* Änderung von der gesetzten mittleren Änderung abweicht. Man ermittelt so den temperaturunabhängigen Anteil der Feuchteänderung. Er kann durch Vertikalbewegung in ein und denselben Luftkörper oder durch Advektion eines neuen Luftkörpers zustande kommen.



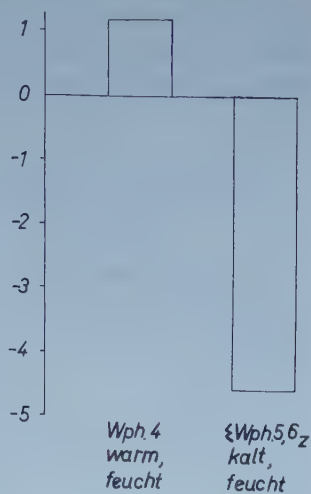
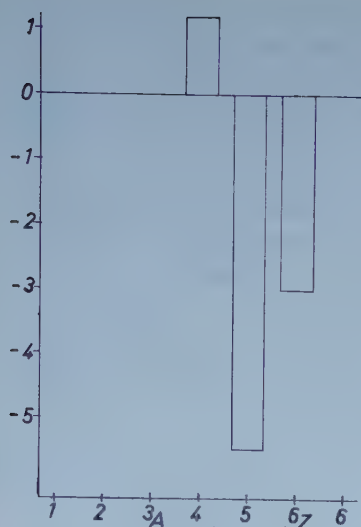


Abb. 5. (links) Abhängigkeit der Nüchternwerte des Blutzuckers von den Wetterphasen. Ordinate: Mittlere Abweichung in mg %.

Abb. 6. (rechts) Abhängigkeit des Nüchternblutzuckers von Nicht-Hungertieren vom Temperatur-Feuchte-Milieu. Ordinate: Mittlere Abweichung in mg %.

Die physiologische Wirkung biosphärischer Veränderungen ist aus dem allgemeinen klimatologischen Wissen bekannt. So kennen wir die biologisch günstige Wirkung z. B. des kalten, kühlen und milden und gleichzeitig trockenen Milieus ebenso wie die ungünstige des warm-feuchten oder kalt-feuchten. Da jede der Wetterphasen, also auch die im statistischen Mittel biologisch günstige, grundsätzlich jede Form des Temperatur-Feuchte-Milieus aufweisen kann, ergibt sich die zusätzliche Feststellung, daß physiologisch gesehen gewisse Formen der biologisch günstigen Wetterphasen auch ungünstig und umgekehrt biologisch ungünstige Wetterphasen auch günstig wirken können. Bei der Untersuchung einer biologischen Reaktion ist es daher in vielen Fällen zweckmäßig, die Wetterphasen lediglich als Oberbegriff anzuwenden und den physiologischen Ablauf mit dem Temperatur-Feuchte-Milieu in Beziehung zu setzen. Wir erleichtern damit den Einblick in mögliche kausale Zusammenhänge.

### 3. Auswertung

#### a) Einfluß des Wetters auf die Höhe des „Nüchtern-Blutzuckerspiegels“

Zur Auswertung kommen die von 32 Kaninchen an 122 Versuchstagen in München gemessenen 976 Nüchternwerte. Die von den Einzeltieren ermittelten echten Abweichungen der Nüchternwerte vom individuellen Mittelwert wurden mit den gleichzeitig in München aufgetretenen und nach dem Temperatur-Feuchte-Milieu objektivierten und differenzierten

Wetterphasen verglichen. Wetterphase und Temperatur-Feuchte-Gepräge wurden für den Zeitraum von 12 Uhr des Vortages bis 12 Uhr des Stichtages bestimmt, da die Kaninchen vom Mittag des Vortages an hungern mußten, dieser Zeitraum also für die biologische Reaktion von Bedeutung sein kann.

Es ergab sich die in Abb. 2 dargestellte Beziehung. Die aufgetragenen mittleren Abweichungen stellen Abweichungen vom Erwartungswert dar. Das statistische Grundmaterial hierzu findet sich in Tab. 2.

Tabelle 2

Wetterphasen	1	2	3 <sub>A</sub>	4	5	6 <sub>Z</sub>	6	Summe
Summe der Abweichungen	—118	—62	—54	—274	+364	+232	+190	—
Anzahl der Meßwerte	122	84	99	321	128	124	98	976
Mittlere Abweichungen in mg%	—0,96	—0,74	—0,55	—0,86	+2,84	+1,88	+1,94	

Dieses Ergebnis besagt, daß im Bereich der Wetterphasen 5, 6<sub>Z</sub> und 6 positive Abweichungen auftreten, der Nüchternblutzucker also bei in-diurner Änderung des Temperatur-Feuchte-Milieus der Biosphäre nach kühl-kalt-feucht und kühl-kalt-trocken hohe Werte aufweist. Umgekehrt treten die höchsten negativen Abweichungen in der warm-feuchten Wetterphase 4 auf, was einem niedrigen Nüchternblutzucker entspricht. Ebenfalls negative Abweichungen finden sich in den Wetterphasen 1, 2 und 3<sub>A</sub>, deren biosphärisches Milieu als mild-trocken bis warm-trocken bezeichnet werden kann. Die in dem Arbeitsschema der Abb. 1 enthaltene Wetterphase 3<sub>F</sub> tritt in unseren Besprechungen nicht auf, weil an den untersuchten Tagen des Jahres 1957 der Alpenföhn überhaupt nicht oder nur so schwach ausgebildet war, daß er nicht bis in den 60 km entfernten Raum München durchzugreifen vermochte. Es liegt in der Natur des an das Gebirgshindernis gebundenen Föhnvorganges, daß seine Intensität von der Höhe des Gebirges, seine Reichweite von der Intensität und von der Entfernung des Beobachtungsortes vom Gebirge abhängt.

Die statistische Prüfung wurde nach dem bei S. Koller<sup>8</sup> angegebenen Verfahren durchgeführt. Hierbei wurde die Signifikanz der Differenz derjenigen Wetterphasen ermittelt, deren Temperatur-Feuchte-Milieu extrem gegensätzlich ist. Das Ergebnis lautet:

Wetterphase 1 gegen 5 : 4,2 $\sigma$	Wetterphase 3 <sub>A</sub> gegen 5 : 3,5 $\sigma$
Wetterphase 1 gegen 6 <sub>Z</sub> : 3,9 $\sigma$	Wetterphase 3 <sub>A</sub> gegen 6 <sub>Z</sub> : 3,0 $\sigma$
Wetterphase 1 gegen 6 : 3,2 $\sigma$	Wetterphase 3 <sub>A</sub> gegen 6 : 2,5 $\sigma$
Wetterphase 2 gegen 5 : 3,4 $\sigma$	Wetterphase 4 gegen 5 : 4,9 $\sigma$
Wetterphase 2 gegen 6 <sub>Z</sub> : 2,8 $\sigma$	Wetterphase 4 gegen 6 <sub>Z</sub> : 4,7 $\sigma$
Wetterphase 2 gegen 6 : 2,4 $\sigma$	Wetterphase 4 gegen 6 : 3,5 $\sigma$

Wie man sieht, sind die Differenzen zwischen der warm-feuchten Wetterphase 4 und den kalt-feuchten bzw. kalt-trockenen Wetterphasen 5, 6<sub>Z</sub> und 6 signifikant. Die Signifikanz wird für die Prüfung gegen die Wetterphasen 1, 2 und 3<sub>A</sub> nicht immer erreicht. Wir ermitteln nun noch die Signifikanz der warm-feuchten Wetterphase 4 gegen die kalt-feuchten und kalt-trockenen Wetterphasen und erhalten:

Wetterphase 4 gegen Summe Wetterphasen 5 + 6<sub>Z</sub> + 6: 6,2  $\sigma$

In unserer ersten Arbeit <sup>1</sup> hatten wir eine Wetterabhängigkeit der Blutzuckersenkung nach Insulin an denselben Tieren feststellen und signifikant bestätigen können. Wie auch bei anderen Untersuchungen an Tieren <sup>9</sup> hatte sich eine relativ einfache Abhängigkeit vom Temperatur-Feuchte-Milieu der Biosphäre angedeutet. Wie bereits in Abschnitt II, 2 näher ausgeführt wurde, bedeutet das Arbeiten mit dem Temperatur-Feuchte-Milieu eine stärkere Differenzierung des meteorologischen Vergleichsmaterials. Um einen exakten Vergleich des damaligen Ergebnisses (Blutzuckersenkung nach Insulin) mit dem jetzigen (Nüchternwert-Blutzucker) ermöglichen zu können, wurde das erste Material, nun differenziert nach dem Temperatur-Feuchte-Milieu, nochmals bearbeitet und das Ergebnis in Abb. 3 dargestellt. Es ergaben sich selbstverständlich im wesentlichen die gleichen Beziehungen zu den Wetterphasen. Geringe Abweichungen erklären sich aus der stärker differenzierten Arbeitsmethode.

Die statistische Prüfung brachte das folgende Ergebnis:

Wetterphase 4 gegen 1	: 7,8 $\sigma$
Wetterphase 4 gegen 2	: 6,2 $\sigma$
Wetterphase 4 gegen 3 <sub>A</sub>	: 7,1 $\sigma$
Wetterphase 4 gegen 5	: 9,9 $\sigma$
Wetterphase 4 gegen 6 <sub>Z</sub>	: 4,5 $\sigma$
Wetterphase 4 gegen 6	: 5,5 $\sigma$

Das bedeutet also eine erhöhte Blutzuckersenkung bei Änderung des Temperatur-Feuchte-Milieus nach warm-feucht, Wetterphase 4, eine erniedrigte Blutzuckersenkung bei den Wetterphasen 5, 6<sub>Z</sub> und 6 mit kalt-feuchten bzw. kalt-trockenen Gepräge der Biosphäre und ebenso erniedrigte Senkungswerte bei den Wetterphasen 1, 2 und 3<sub>A</sub>, deren biosphärisches Milieu mild-trocken bis warm-trocken ist. Die Signifikanz der warm-feuchten Wetterphase 4 gegen die Summe der kalt-feuchten und kalt-trockenen Wetterphasen 5, 6<sub>Z</sub> und 6 beträgt:

Wetterphase 4 gegen Summe Wetterphasen 5 + 6<sub>Z</sub> + 6: 8,6  $\sigma$

Die Gegenüberstellung der bei Differenzierung nach dem Temperatur-Feuchte-Milieu gewonnenen Ergebnisse der Nüchternwert-Bestimmungen und der Blutzuckersenkung nach Insulin (Abb. 4) zeigt das gegensätzliche Verhalten beider in den Wetterphasen 4, 5, 6<sub>Z</sub> und 6; nämlich niedrige Nüchtern-Blutzuckerwerte — überzufällig bei einer Veränderung des biosphärischen Milieus nach warm-feucht (Wph 4) — und gleichzeitig erhöhte Senkung des Blutzuckers nach Insulin, und umgekehrt hohe



Nüchtern-Blutzuckerwerte bei einer Veränderung der Biosphäre nach kalt-feucht und kalt-trocken (Wph 5, 6z und 6) bei gleichzeitig geringer Blutzuckersenkung nach Insulin. Bei wetterbedingtem niedrigem Nüchtern-Blutzuckerspiegel kann also der Kaninchenorganismus die weitere Belastung durch Insulin anscheinend schwerer kompensieren und reagiert daher mit verstärkter Blutzuckersenkung. Umgekehrt ist das Verhalten bei wetterbedingtem hohem Nüchtern-Blutzuckerspiegel; der Organismus antwortet hier auf die Insulinbelastung mit geringerer Blutzuckersenkung. Die Wettervorgänge, ausgedrückt durch die Veränderungen des Temperatur-Feuchte-Milieus, üben also mit einem Einfluß auf die Regulationsfähigkeit des Kaninchenorganismus hinsichtlich seines Blutzuckerspiegels aus. Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Wettervorgängen und Höhe des Blutzuckerspiegels wurde von Menger<sup>10</sup> an Kindern festgestellt.

b) *Einfluß des Wetters auf die Höhe des Morgenblutzuckers an Nicht-Hungertieren*

Nun interessierte es, wie sich der Blutzuckerspiegel ohne jede Belastung des Organismus verhält, wenn die Tiere also nach Belieben fressen können.

Zur Auswertung liegt nur eine kleine erste Versuchsreihe vor, die noch weitergeführt wird, nämlich die Morgenblutzuckerbestimmungen von 15 Nicht-Hungertieren an 13 Tagen in der Zeit vom 25. 4. bis 13. 5. 1960, insgesamt also 195 Blutzuckerbestimmungen. Eine meteorologische Bearbeitung des wenig umfangreichen Materials war dadurch möglich, daß zufällig an den 13 Versuchstagen nur die Wetterphasen 4, 5 und 6z auftraten, also gerade diejenigen, für die sich sowohl bei den Nüchternwerten als auch den Blutzuckersenkungswerten an Hungertieren eine Beziehung zum Wettergeschehen nachweisen ließ. Wiederum wurden die von den Einzeltieren ermittelten echten Abweichungen des Morgenblutzuckers vom individuellen Mittelwert mit den gleichzeitig in München aufgetretenen und nach dem Temperatur-Feuchte-Milieu objektivierte und differenzierten Wetterphasen, für den Zeitraum von 10 Uhr des Vortages bis 10 Uhr des Stichtages bestimmt, verglichen. Das Ergebnis zeigt Abb. 5, Tab. 3 das statistische Grundmaterial.

Tabelle 3

Wetterphasen	1	2	3A	4	5	6z	6	Summe
Summe der Abweichungen	—	—	—	+210	—164	—48	—	
Zahl der Meßwerte	0	0	0	149	30	16	0	195
Mittl. Abweichungen in mg‰	—	—	—	+1,41	—5,46	—3,00	—	

Die statistische Prüfung ergibt:

Wetterphase 4 gegen Wetterphase 5: 4,52  $\sigma$

Wetterphase 4 gegen Wetterphase 6z: 4,32  $\sigma$

Differenziert man nach dem Temperatur-Feuchte-Milieu, so steht der mild- bis warm-feuchten Wetterphase 4 die Summe der beiden kühl- bis kalt-feuchten Wetterphasen 5 und 6<sub>Z</sub> gegenüber, wie in Abb. 6 dargestellt ist. Die statistische Prüfung hierfür ergibt:

Wetterphase 4 gegen Summe Wetterphasen 5 + 6<sub>Z</sub> : 4,69  $\sigma$

Positive Abweichungen, also hohe Morgenblutzuckerwerte, treten bei einer Veränderung des biosphärischen Milieus nach warm-feucht, Wph 4, auf, negative Abweichungen dagegen bei Änderungen des Milieus nach kalt-feucht, was geringen Morgenblutzuckerwerten entspricht. Es ergibt sich also gerade die umgekehrte Beziehung wie bei den Nüchternwerten der Hungertiere. Es kann vermutet werden, daß der wetterbedingte erniedrigte Nüchternwert, wie er bei den Hungertieren bei der Änderung der Biosphäre nach warm-feucht in Erscheinung tritt, ein Hungergefühl und damit eine größere Freßlust auslöst, wodurch dann, bei der Möglichkeit der Nahrungsaufnahme, der Anstieg des Morgenblutzuckers bei Veränderung nach warm-feucht verursacht wird. Umgekehrt kann der beim Hungertier beobachtete hohe Nüchternwert bei Änderung des Milieus nach kalt-feucht die Freßlust herabsetzen, was dann beim Nicht-Hungertier eine geringere Nahrungsaufnahme und damit tieferen Morgenblutzucker verursacht.

Aus den Aufzeichnungen des täglichen Haferverbrauchs für den gesamten Tierbestand ist bekannt, daß sehr unterschiedliche Mengen verbraucht werden. Da aber die Futtermenge-Bestimmung für das Durchschnittstier (kg Tageshafermenge : Anzahl Tiere) ungenau, weil vom individuellen Haferverbrauch abhängig ist, die Freßlust auch von Alter und Gesundheitszustand mitbestimmt wird und Neuzugänge erfahrungsgemäß in den ersten Wochen mehr Hafer fressen, wurde von einer Zuordnung des Haferverbrauchs für das Kollektiv-Tier zu den oben erhaltenen Ergebnissen von Morgenblutzucker zu Wetterphasen abgesehen. Zur Klärung der Beziehungen zwischen Höhe des Morgenblutzuckers, Haferverbrauch (Freßlust) und Wetterabhängigkeit beider ist eine neue Versuchsreihe angesetzt worden. Von 15 Nicht-Hungertieren wird täglich der Morgenblutzucker bestimmt und gleichzeitig für jedes der 15 Tiere die jeweils in 24 Stunden (10—10 Uhr) gefressene Hafermenge gewichtsmäßig bestimmt. Das Ergebnis werden wir später bekanntgeben.

#### *Zusammenfassung*

Die Wettervorgänge, ausgedrückt durch die Veränderungen des Temperatur-Feuchte-Milieus, üben einen Einfluß auf die Regulationsfähigkeit des Kaninchenorganismus hinsichtlich seines Blutzuckerspiegels aus.

An Hungertieren ist der Nüchtern-Blutzucker erniedrigt bei einer Änderung der Biosphäre nach warm-feucht, gleichzeitig ist die Blutzuckersenkung nach Insulin erhöht, d. h. der Blutzuckerspiegel fällt stärker ab. Bei Änderungen der Biosphäre nach kalt-feucht und kalt-trocken ist umgekehrt der Nüchternwert höher, die Blutzuckersenkung geringer, d. h. der Blutzuckerspiegel fällt nach Insulin weniger ab.

An Nicht-Hungertieren ist der Morgenblutzucker erhöht bei einer Änderung der Biosphäre nach warm-feucht, erniedrigt bei einer solchen nach kalt-feucht. Die Ergebnisse liegen also gerade umgekehrt zu den am Hungertier erhaltenen.

Die Ergebnisse werden diskutiert. Die gefundenen Beziehungen sind überzufällig, lassen jedoch keinen Schluß auf kausale Zusammenhänge zu.

#### *Summary*

Changes in wheather, as expressed by variations of the temperature and humidity factors of the biosphere, have an influence upon the mechanism regulating the blood sugar level in the rabbit. In a warm and humid environment the blood sugar level of unfed animals was depressed to a greater degree than in a cold and humid or cold and dry environment. In normally fed animals the opposite effects were observed. The results are significant.

#### *Résumé*

Les phénomènes météorologiques (modifications du milieu température-humidité de la biosphère) ont une influence sur la faculté de régulation de l'organisme du lapin en ce qui concerne la teneur du sang en glucose. La teneur du sang en glucose à jeun est plus fortement diminuée chez des animaux en état de jeune dans un milieu humide et chaud que dans un milieu humide et froid ou froid et sec. Chez les animaux non à jeun, c'est le contraire. Les résultats sont significatifs.

#### **Schrifttum**

- 1 Hansen, S. u. H. Brezowsky, Zschr. exper. Med. (im Druck) — 2 Ungeheuer, H. u. H. Kügler, Arzneimittelforsch. 7 (1957): 370 — 3 Brezowsky, H., Ber. Dtsch. Wetterdienstes 54 (1959): 75 — 4 Wolf, H. E. u. H. Brezowsky, Med. Mschr. 11 (1959): 719 — 5 Brezowsky, H., E. Ruppert u. W. D. Krey, Zschr. Kinderhk. 82 (1959): 472 — 6 Brezowsky, H. u. W. Menger, Mschr. Kinderhk. 11 (1959): 489 — 7 Brezowsky, H. u. E. Fries, Die Behandlung wetterbedingter vegetativer Fehlsteuerung durch Antiföhnnon (im Druck) — 8 Koller, S., Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen, 3. Aufl. Darmstadt 1953 — 9 Brezowsky, H. u. O. Haeger, Zschr. Zuchthygiene usw. 3 (1959): 272 — 10 Menger, W. u. O. Pahl, Arch. physikal. Therap. 1960 (im Druck).



Aus der Klinisch-Chemischen Abteilung an der Chirurgischen Klinik  
der Universität München  
(Leiter: Prof. Dr. Dr. E. Werle)

## Colostrokinin und seine Bildung durch Kallikreine\*

Von E. Werle und I. Trautschold

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 10. Juni 1960

Die neuerdings als „Kinine“ bezeichnete Gruppe von Polypeptiden umfaßt Substanzen, die die glatte Muskulatur von Uterus und Darm zur Kontraktion erregen, die Gefäßpermeabilität erhöhen und den Blutdruck senken. Aus einem  $\alpha_2$ -Globulin des Blutplasmas wird durch Kallikrein oder Trypsin Plasmakinin<sup>3, 7, 8, 12</sup> freigelegt, das auch als Kallidin<sup>16</sup> bzw. Bradykinin<sup>13</sup> bezeichnet wird. Plasmakinin entsteht ferner durch Wirkung des aktivierten Plasmins<sup>12</sup> und durch Enzyme von Schlangengiften<sup>13</sup>. Eine dem Plasmakinin ähnliche Substanz entsteht beim Kontakt von Menschenserum mit Glas. Sie wurde von *Armstrong* und Mitarbeitern<sup>1</sup> als „pain producing substance“ (PPS) bezeichnet, weil sie schon in sehr kleinen Mengen subcutan injiziert Schmerzen verursacht. Sie ist gegen Bradykinin abgrenzbar<sup>14</sup>. Weitere Kinine wurden von *Werle* und *Erdös*<sup>17</sup> und von *Gomes*<sup>4</sup> im menschlichen Urin und von *Jaques* und *Schachter*<sup>10</sup> im Wespengift nachgewiesen.

Eine kininähnliche Substanz findet sich gelegentlich in unbehandelter Kuhmilch. Bei der Inkubation von Milch, insbesondere aber von Colostrum, mit Blutserum<sup>18</sup> wird durch ein Ferment des Serums Kinin freigelegt, das von uns als Colostrokinin<sup>19</sup> bezeichnet wurde. Von *Guth*<sup>5</sup> wurde festgestellt, daß sich diese Substanz bildet, wenn Colostrum mit Harnkallikrein oder mit Speichel versetzt wird.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Colostrokininbildung durch Kallikreine verschiedener Herkunft und verschiedener Reinheitsgrade, sowie die Hemmung der Kininbildung durch verschiedene Inhibitoren geprüft.

### Zur Methodik

Entrahmte Colostralmilch wurde zur Zerstörung von Kallikrein- und Kinin-inaktivierenden Enzymen nach *Horton*<sup>9</sup> 10 Min. bei  $p_H$  2 und 37° belassen und auf  $p_H$  7,5 zurückgestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abzentrifugiert

---

\* Herrn Professor Dr. Dr. A. W. Forst zum 70. Geburtstag gewidmet.

und anschließend das Zentrifugat dialysiert. Zur Entwicklung des Colostrokinins wurde je 1 ml des so behandelten Colostrums mit 0,1–2 Einheiten der verschiedenen Kallikreine bei 20° inkubiert. Nach gemessenen Zeiten wurden die Ansätze auf Kininaktivität untersucht. Die Messungen wurden hauptsächlich am Rattenuterus in der Jalon'scher Lösung, gelegentlich auch am isolierten Meerschweinchendarm in Tyrodelösung, in einem 10 ml Bad bei 30° durchgeführt. Als Vergleichspräparate dienten Standard-Kallidin- und Colostrokininlösungen.

#### *Gewinnung der Standardpräparate*

a) **Kallidin**: Säurebehandeltes Rinderseum wurde unter Zusatz von 1 mg Cystein/ml Serum mit Submaxillarkallikrein (1 KE\*/ml Serum; 10  $\gamma$  Protein/KE) 5 Min. bei 25° inkubiert. Anschließend wurde mit Perchlorsäure oder heißem Äthanol enteiweißt. Nach dem Ausfällen des Perchlorats durch Neutralisieren mit Kalilauge wurde eingengt, bzw. der Alkohol abgedampft. Das Lyophilisat oder die konzentrierte, entsalzte Lösung diente nach der Eichung als Standardpräparat. 0,01 ml unserer Standard-Lösung entsprechen 1 Kallidin-Einheit. Vergleichsweise kann man aus 1 ml Rinderplasma ca. 20–25 Kallidin-Einheiten und aus 1 ml Rindercolostrum vom 1. Tag ca. 6–8 Kallidin-Einheiten freisetzen.

b) **Colostrokinin** wurde nach dem für Kallidin angegebenen Verfahren aus Rindercolostrum gewonnen, jedoch ohne Verwendung von Cystein, da es die Colostrokininausbeute nicht erhöht.

#### *Reinheitsgrad der verwendeten Kallikreinpräparate\*\**

1. Kallikrein aus Menschenharn 60 und 290  $\gamma$  Protein/KE.
2. Kallikrein aus Schweinesubmaxillaris 5 und 90  $\gamma$  Protein/KE.
3. Kallikrein aus Schweinepankreas 8 und 130  $\gamma$  Protein/KE.
4. Kallikrein aus Schweineserum, gewonnen nach der Caseinmethode, 200  $\gamma$  Protein/KE.

Die Aktivität der Kallikreine wurde am Carotidruck des narkotisierten Hundes mit Hilfe des Ludwig'schen Quecksilbermanometers bestimmt.

#### *Ergebnisse*

Beim Versetzen von Colostrum von Rindern, Ziegen, Hunden, sowie von Frauencolostrum mit Kallikrein aus Submaxillarisdrüsen, Harn und Pankreas, ferner bei der Einwirkung von Trypsin auf Colostrum entsteht ein am Rattenuterus und am isolierten Meerschweinchendarm nachweisbares Kinin.

Trypsin wirkt am isolierten Uterus stark kontrahierend. Bei wiederholten Gaben ändert sich die Ansprechbarkeit des Uterus für Trypsin nicht. Die Trypsinwirkung dürfte also nicht auf einer Freisetzung von uterusaktiven Substanzen, etwa aus den Mastzellen, beruhen. Zum Nachweis der Kininbildung muß daher das Trypsin nach beendeter Inkubation mit Colostrum durch Eiweißfällungsmittel (z. B. Alkohol) entfernt werden. Ansätze mit Colostrum ohne Trypsin oder Trypsinlösung allein sind in gleicher Weise behandelt, am Uterus unwirksam.

\* Verwendete Abkürzungen: KE = Kallikrein-Einheit. KIE = Kallikrein-Inaktivator-Einheit. BAEE = Benzoylargininäthylester.

\*\* Über die Gewinnung der hochgereinigten Kallikreinpräparate wird an anderer Stelle berichtet.

1 und 11 eine Einheit Standard-Kallidin. 2 1 ml Colostrum. 3, 5, 7 und 9 jeweils 0,25 KE Pankreas, Harn und Submaxillaris und 250  $\gamma$  Trypsin (nach Enteiweißung). 4, 6, 8 und 10 die entsprechenden Ansätze mit je 1 ml Colostrum. Zum Test je 0,25 ml verwendet.

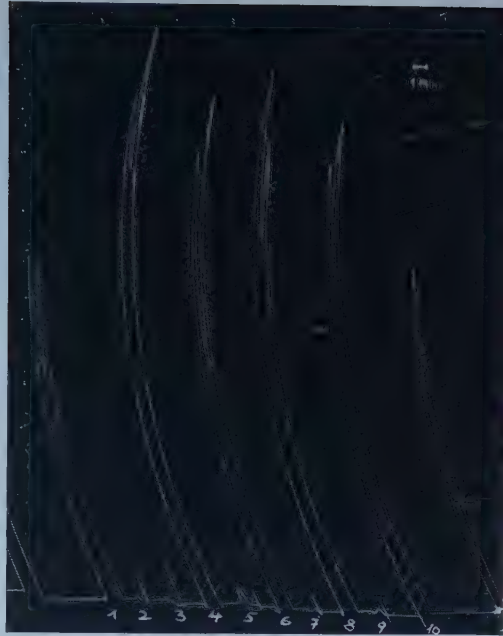


Abb. 1. Bildung von Colostrokinin durch Kallikrein und Trypsin aus säurebehandeltem Colostrum. Inkubationszeit 10 Min. Testobjekt isolierter Rattenuterus.

Trypsin spaltet im Colostrum offenbar das gleiche Substrat wie Kallikrein, denn nach Behandlung mit Trypsin steigt nach anschließender Zugabe von Kallikrein die Kininausbeute nicht weiter an. Kallikrein aus Schweineserum (nach der Caseinmethode gewonnen)<sup>15</sup> vermag Colostrokinin nicht zu entwickeln. Dieser Befund erscheint bemerkenswert, da dieses Kallikrein aus Serum Plasmakinin freisetzt.

Zur näheren Untersuchung der Colostrokininentwicklung wurde Rindercolostrum gewählt, da es in größeren Mengen zur Verfügung steht und von den untersuchten Colostren die geringste inaktivierende Wirkung für Kallikrein und Kinin besitzt, so war nur ein geringer Unterschied in der Kininausbeute aus unbehandeltem und säurebehandeltem Colostrum festzustellen. Colostrokininogen ist in Rindercolostrum bis zum 6. Tag nach dem Kalben nachweisbar. Es verschwindet in dem Maße wie das Colostrum in Milch übergeht.

Tabelle 1

Colostrokininogengehalt von Rindercolostrum in den ersten 6 Tagen nach dem Kalben; ausgedrückt in freilegbaren Kinin-Einheiten pro ml Colostrum

Stunden nach dem Kalben	6	24	48	72	96	120	144
Einheiten Kallidin pro ml Colostrum	8,0	6,3	3,8	2,5	1,0	0,8	0,5

Wie aus Abb. 1 ersichtlich, wird aus einer gegebenen Colostrummenge nach 10 Min. Inkubationszeit in der Reihenfolge Harnkallikrein, Trypsin, Submaxillariskallikrein und Pankreaskallikrein eine zunehmende Colo-



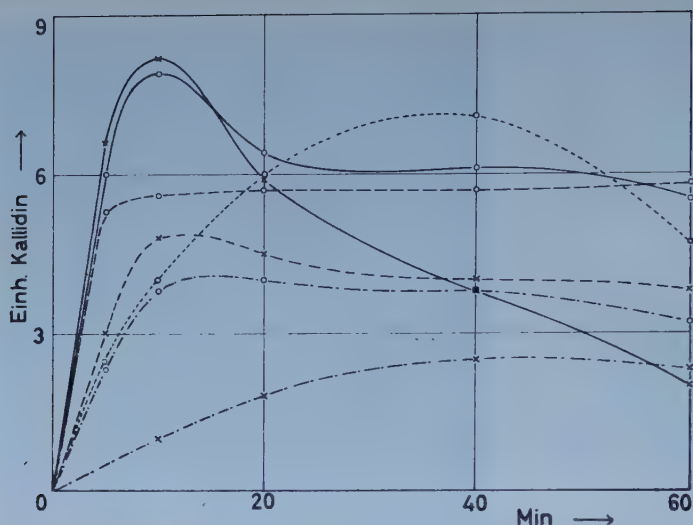


Abb. 2. Verlauf der Colostrokininbildung mit verschiedenen Kallikreinen und mit Trypsin, angegeben in Einheiten Standard-Kallidin/ml Colostrum. Ansätze: 1 KE/ml Colostrum oder 1 mg Trypsin/ml Colostrum.  $\circ \circ$  reinere Präparate,  $\times \times$  unreine Präparate, — Pankreaskallikrein, - - - Submaxillariskrein, - . - . - Harnkallikrein, . . . . . Trypsin.

strokininmenge entwickelt. Wie Abb. 2 zeigt, bildet das unreine Pankreaskallikrein mehr Kinin als das reine, während beim Submaxillariskrein und Harnkallikrein das reinere Präparat die größere Kininmenge freisetzt.

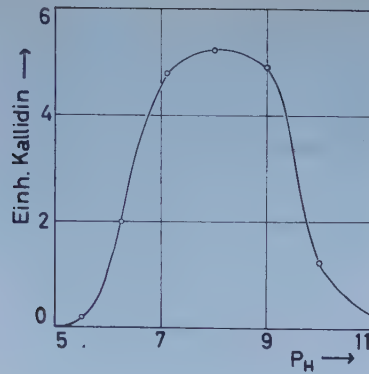
Beim reinen Submaxillariskallikrein wird das Maximum der Kininausbeute nach 5 Min. erreicht; es bleibt bis zu 3 Stunden erhalten; beim Rohpräparat stellt es sich erst nach 10 Min. ein und nach 1 Stunde sind nur noch 80 % der optimalen Kininmenge vorhanden. Die Pankreaskallikreine entwickeln Kinin bis zur 10. Min. nahezu gleich schnell; das unreine Präparat inaktiviert jedoch das gebildete Kinin doppelt so rasch wie das reine. Bei Verwendung von reinem Harnkallikrein nimmt die Colostrokininausbeute bis zur 20. Minute, beim unreinen bis zur 40. Minute zu, wobei aber nur 60 % der beim reinen Kallikrein erhaltenen Ausbeute erreicht werden. Mit Trypsin nimmt die Kininmenge bis zur 40. Minute zu und fällt dann langsam ab. Dies gilt unabhängig davon, ob Colostralmilch vom 1. oder 5. Tag verwendet wird. Chymotrypsin vermag Colostrokinin zu entwickeln, aber auch rasch zu spalten. Durch Pepsin wird Colostrokinin innerhalb von Sekunden zerstört.

Der Zusatz von Plasmin oder von Streptokinase, der bei Serum eine Freisetzung von Kinin bewirkt, führt bei Colostrum nicht zur Kininbildung. 1 ml Colostrum wurde mit 1 mg Plasmin\* inkubiert; auch nach Zugabe von 1000 E Streptokinase zu 1 ml Colostrum und 1 ml Serum entwickelte sich keine uterusaktive Substanz. Ferner vermochte hochgereinigtes Papain\*\* Colostrokinin nicht freizusetzen.

\* Plasmin und Streptokinase der Firma Behring-Werke.

\*\* Papain der Firma Schering.

Abb. 3.  $p_H$ -Abhängigkeit der Colostrokininentwicklung mit Submaxillariskallikrein, angegeben in Kallidin-Einheiten pro ml Colostrum nach 20 Min. Inkubationszeit.



Die Geschwindigkeit der Colostrokininbildung durch Kallikrein ist temperatur- und  $p_H$ -abhängig (siehe Abb. 3). Die Kininausbeute beträgt beim  $p_H$  der Colostralmilch (6,25) nur 40 % des Maximums, das zwischen  $p_H$  7 und 9 erreicht wird. Unterhalb von  $p_H$  5,5 ist keine Kininentwicklung mehr feststellbar.

#### Hemmung der Colostrokininbildung

##### a) Durch Inaktivierung des Kallikreins

Wird 1 KE mit 2 KIE\* in Form von Trasylol\*\* oder Lungen-Inaktivator\*\*\* 30 Min. bei 37° und  $p_H$  8 inkubiert, so ist die Blutdruckwirkung am Hund aufgehoben. Setzt man nun eine Einheit inaktiviertes Kallikrein zu 1 ml Colostrum, so wird Colostrokinin praktisch ebenso rasch entwickelt wie nach Zusatz von einer aktiven Kallikrein-Einheit. Das könnte bedeuten, daß nicht das Kallikrein, sondern eine Begleitsubstanz

Tabelle 2

#### Hemmung der Kininbildung durch Kallikrein-Inhibitoren:

Hemmung der Kininbildung durch Trasylol in %			Hemmung der Kininbildung durch Lungen-Inaktivator in %		
Min.	2 KIE/KE	4 KIE/KE	Min.	4 KIE/KE	8 KIE/KE
5	84	94	7	100	100
10	65	85	15	80	83
20	55	70	30	66	83
40	43	52	45	73	77
60	39	60	60	83	73

das Colostrokininogen spaltet oder daß die Gruppe des Kallikreinmoleküls, die für die blutdrucksenkende Wirkung verantwortlich ist, nicht identisch ist mit derjenigen, die die Kininogenspaltung katalysiert, schließlich, daß der am Hund nicht feststellbare Rest von nichtinaktiviertem Kallikrein schon ausreicht, um eine maximale Spaltungsgeschwindigkeit für Colostrokinin zu erzielen. Daß diese letztere Alternative zutrifft,

\* 1 KIE (Kallikrein-Inaktivator-Einheit) ist diejenige Menge Inaktivator, welche die blutdrucksenkende Wirkung von 2 KE zu 50 % inaktiviert.

\*\* Ohrspeicheldrüsen-Inaktivator, Trasylol der Firma Bayer, Leverkusen.

\*\*\* Kallikrein-Inaktivator aus Rinderlunge.

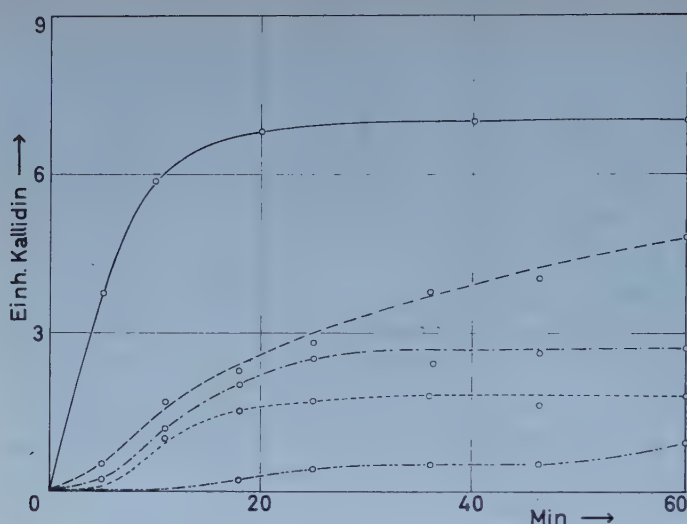


Abb. 4. Hemmung der Colostrokininbildung durch BAEE. Ansätze: — 1 ml Colostrum + 0,2 KE. — — — + 0,25 mg BAEE. - - - + 0,5 mg BAEE. - · - · + 2 mg BAEE. · · · · · 5 mg BAEE.

geht aus folgendem hervor: Wird pro ml Colostrokinin 0,1 KE zugesetzt, so wird das Colostrokininogen gerade noch mit maximaler Geschwindigkeit gespalten. Gibt man nun zu 1 ml Colostrum 0,1 KE, die aber vorher mit 0,2, 0,4 oder gar mit 0,8 KIE inkubiert worden war, so ist die Colostrokininbildung in den ersten 5—7 Min. praktisch zu 100 % gehemmt.

#### b) Durch ein konkurrierendes Substrat

Wie die Freilegung von Kallidin aus Plasma durch Kallikrein oder Trypsin, so kann auch die Bildung von Colostrokinin durch die Anwesenheit von BAEE gehemmt werden. Dabei wirkt das BAEE als konkurrierendes Substrat. Der Grad der Hemmung ist von der BAEE-Konzentration stark abhängig (siehe Abb. 4 und 5). Wie Abb. 4 zeigt, tritt ein Hemmeffekt erst bei relativ hoher BAEE-Konzentration ein.

Kristallisierter Sojabohnen-Trypsin-Inhibitor \* vermag Kallikrein nicht zu inaktivieren. Weder die blutdrucksenkende noch die kininogenspaltende Wirkung wurde beeinträchtigt, wenn 1 KE mit 1 mg Inhibitor versetzt worden war.

#### c) Durch Behandeln von Kallikrein mit Diisopropylfluorophosphat

Der Esterasehemmstoff Diisopropylfluorophosphat (DFP),  $10^{-3}$  molar, mit Kallikrein 3 Stunden bei  $37^{\circ}$  inkubiert, inaktiviert sowohl die blutdrucksenkende <sup>6</sup> wie die colostrokininogenspaltende Wirkung des Kallikreins völlig.

\* Sojabohnen-Trypsin-Inhibitor, kristallisiert, Firma Worthington, New Jersey.



1 und 7 eine Einheit Standard-Kallidin.  
 3 0,5 mg BAEE. 2 und 5 1 ml Colostrum  
 + 1 KE (Submaxillaris) 5 und 20 Min. in-  
 kubiert. 4 und 6 1 ml Colostrum + 1 KE  
 + 0,5 mg BAEE 5 und 20 Min. inkubiert.

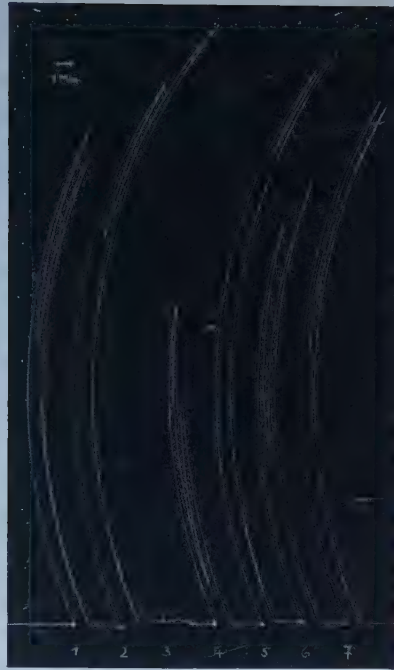


Abb. 5. Hemmung der Colostrokininbildung durch BAEE als konkurrierendes Substrat. Testorgan Rattenuterus.

#### *Colostrokininbildung aus Frauencolostrum*

Eine Kininbildung ist erst nach Säurebehandlung des Frauencolostrums nachweisbar. Die Kininausbeute beträgt dann etwa nur 50 % von derjenigen, die bei unbehandeltem Rindercolostrum erzielt wird. Das Ausbeutemaximum liegt bei einer Reaktionszeit von 10 Min.; nach 30 Min. sind noch 50 % der maximalen Kininmenge vorhanden. Ein Zusatz von Trilon B oder Cystein verbesserte die Kininausbeute nicht. Die Fähigkeit des Frauencolostrums zur Kinin-Inaktivierung ist relativ hoch. Kallidin wird beim Vermischen mit Colostrum fast augenblicklich inaktiviert. Kallikrein wird durch Frauencolostrum nicht merklich inaktiviert. Frauencolostrum besitzt in den ersten Tagen post partum einen gut meßbaren Antitrypsin-Titer. Unter unseren Versuchsbedingungen wurde die proteolytische Aktivität von 100  $\gamma$  Trypsin durch 0,08 ml Colostrum des 1. Tages z. B. zu 30 %, durch Colostrum des 2. Tages zu 10 % gehemmt. Am 4. Tag war kein Antitrypsin mehr nachweisbar.

#### *Zur Frage der Identität von Plasmakinin und Colostrokinin*

Beide Kinine sind uterusaktiv und senken bei i. v. Injektion am Hund den Blutdruck. Ein Plasmakininpräparat, das mit Carboxymethylcellulose hoch gereinigt war, besaß pro ml eine 1,25 KE entsprechende Wirkung. Eine Colostrokininlösung, die nur den 10ten Teil der uteruskontrahierenden Aktivität der Plasmakininbildung besaß, zeigte eine Wirkung am Blutdruck die der von 0,13 KE entsprach. Das Aktivitätsverhältnis beider Kinine stimmt also in beiden pharmakologischen Testen

genau überein. Eine große Ähnlichkeit beider Stoffe ergibt sich auch beim Vergleich ihrer chemischen Eigenschaften. Das Colostrokinin ist wie das Plasmakinin thermostabil, niedermolekular und gegen Säure beständig. Auch nach 15 Min. langer Einwirkung einer 0,5 n Natronlauge ist Colostrokinin unverändert aktiv. Dennoch besteht ein deutlicher Unterschied in Bezug auf die Uteruswirkung beider Stoffe. Werden gleich aktive Colostro- und Plasmakininmengen in regelmäßigen Abständen 1 Stunde am Uterus geprüft, so bleibt die Empfindlichkeit gegenüber Colostrokinin unverändert, gegenüber Plasmakinin nimmt sie ständig ab. Auch bei der Inaktivierung der Kinine durch Kallikrein ergeben sich Unterschiede. Kallikreinpräparate enthalten auch in hochgereinigtem Zustand noch eine Kinin-abbauende oder inaktivierende Substanz. In Tabelle 3 ist die Aktivitätsabnahme äquipotentieller Mengen von gereinigtem Kallidin und Colostrokinin bei Inkubation mit gleichen Mengen der verschiedenen Kallikreine angegeben.

Tabelle 3

**Vergleich der Inaktivierungsgeschwindigkeit von Colostro- und Plasmakinin durch verschiedene Kallikreine; % der noch vorhandenen Ausgangsaktivität**

Inkubationszeit Min	Kallikrein aus					
	Submaxillaris 5 $\gamma$ /KE		Harn 80 $\gamma$ /KE		Pankreas 126 $\gamma$ /KE	
	Ki	CKi	Ki	CKi	Ki	CKi
5	60	100	77	100	0	15
10	50	↓	22	100		0
20	↓	↓	5	↓		
40	↓	↓	0	↓		
60	40	85		80		

Ki = Kallidin; CKi = Colostrokinin.

Aus der Tabelle 3 geht hervor, daß Plasmakinin durch reines Submaxillarkallikrein doppelt so rasch inaktiviert wird wie Colostrokinin. Durch Harnkallikrein wurde Plasmakinin in 20 Min. völlig, Colostrokinin jedoch in 60 Min. nur zu 20 % inaktiviert. Eine besonders stark inaktivierende Wirkung besitzt das Pankreaskallikrein. Plasmakinin ist innerhalb weniger Sekunden, Colostrokinin erst nach 5 Min. inaktiviert.

Die inaktivierende Wirkung von unbehandeltem Rindercolostrum ist gegenüber Plasmakinin nur wenig höher als gegenüber Colostrokinin.

#### Charakterisierung von Colostrokininogen

Colostrokininogen verhält sich bei der Dialyse wie ein hochmolekularer Stoff. Es ist alkalilabil, jedoch gegenüber nichtoxydativ wirkenden Säuren in schwachen Konzentrationen bei nur kurzer Einwirkung stabil. Beim Erhitzen über 60° wird es rasch zerstört. Bei vorsichtiger Säureeinwirkung wird das Colostrokininogen hydrolytisch gespalten und die Lösung zeigt anschließend eine von Colostrokinin nicht zu unterscheidende Aktivität an der glatten Muskulatur. Diese Aktivität läßt sich von

dem noch nicht gespaltenen Colostrokininogen durch Dialyse abtrennen und im Innendialysat kann durch Kallikrein aus dem restlichen Colostrokininogen das Colostrokinin freigelegt werden.

#### *Gewinnung eines haltbaren Colostrokininogen-Trockenpräparates*

Aus den vorstehend angegebenen Eigenschaften ergab sich folgender Weg für die Anreicherung von Colostrokininogen: Das Milch-Casein und andere inaktive Proteine werden vom Colostrokininogen durch Ausfällen mit Labferment abgetrennt. In der verwendeten Konzentration behindert Labferment die Colostrokininbildung nicht, auch vermag es weder Kallikrein noch Kinin zu inaktivieren. Durch die Labbehandlung nimmt der Proteingehalt des Rindercolostrums im Durchschnitt von 100 mg Protein/ml auf 40 mg ab, d. h. das Colostrokininogen wird auf das 2,5fache angereichert. Das Casein kann auch durch Ansäuern des Colostrums auf  $pH$  4—4,5 ohne Colostrokininogenverlust ausgefällt werden. So gereinigte Colostren haben nur noch eine geringe inaktivierende Wirkung für Kinin. Von inaktivierenden Substanzen völlig freie Produkte erhält man aus säurebehandeltem Colostrum; jedoch ist ihr Proteingehalt höher als nach der Behandlung mit Lab. Ein stabiles Trockenpräparat, in dem das Colostrokininogen auf das 15—20 fache angereichert ist, erhält man durch folgendes Verfahren: Colostrum wird mit verdünnter  $HCl$  auf  $pH$  2 gebracht, 10 Min. bei  $37^{\circ}$  belassen, auf  $pH$  7,0 zurückgestellt und dann zentrifugiert. Dieser Schritt ist mit einem Ausbeuteverlust verbunden, da sich das Eiweiß nicht scharf abzentrifugieren läßt. Je 100 ml des klaren Überstandes werden mit 50 ml einer Methanol-Aceton-Mischung (1 : 1) in der Kälte versetzt. Der Niederschlag wird abzentrifugiert und verworfen. Nach Zugabe von weiteren 100 ml Methanol-Aceton-Gemisch fällt das Colostrokininogen als weißer durch Aceton leicht zu trocknender Niederschlag aus. Gegenüber einer Fraktionierung etwa mit Ammonsulfat hat dieses Verfahren den Vorteil, daß Flavine und andere Farbstoffe, Milchzucker und sämtliche Lipide abgetrennt und salzfreie Kininogenpräparate erhalten werden. Die Kininogenausbeute schwankt je nach der Schärfe des Zentrifugierens beim ersten Schritt zwischen 60 und 85 %.

#### *Diskussion*

Die Fähigkeit aus Rindercolostrum das Colostrokinin freizulegen, findet sich bei den Kallikreinen verschiedener Herkunft mit Ausnahme des Serumkallikreins. Allerdings besitzt letzteres eine hohe Abbaufähigkeit für Colostrokinin, so daß es möglicherweise Kinin ebenso rasch zerstört, wie freilegt. Die Tatsache, daß gleich stark blutdruckwirksame Mengen der verschiedenen Kallikreine Colostrikinin mit verschiedener Geschwindigkeit und ungleichen Ausbeuten bilden, dürfte wohl darauf beruhen, daß die Kallikreine auch im höher gereinigten Zustande noch Fermente enthalten, die mit dem Kallikrein um das Colostrokininogen konkurrieren. Dabei kann das Colostrokininogen zum Teil in unspezifischer Weise, d. h. unter Bildung von pharmakologisch inaktiven Spaltprodukten verbraucht werden.



Mit zunehmendem Reinheitsgrad nimmt beim Submaxillaris- und Harnkallikrein die Geschwindigkeit der Colostrokininogenspaltung zu. Das spricht dafür, daß die Colostrokininogenspaltung eine spezifische Eigenschaft des Kallikreins ist und nicht durch Begleitenzyme verursacht ist.

Die kininogenspaltende Wirkung von Pankreaskallikreinpräparaten ändert sich bei Erhöhung des Reinheitsgrades von 130 auf 8  $\gamma$  Protein/KE praktisch nicht; ein kininspaltendes Ferment wird bei der Reinigung abgetrennt. Es handelt sich dabei um ein proteolytisches Enzym, das von Trypsin oder Chymotrypsin verschieden sein muß, da es durch Sojabohnen-Inhibitor nicht beeinflußt wird<sup>20</sup>. Möglicherweise beruhen Verschiedenheiten in der Geschwindigkeit der Kininogenspaltung bei den verschiedenen Kallikreinen auf geringen art- oder organbedingten Unterschieden im Bau der Kallikreine. Eine Parallele hierzu fanden wir bei der Untersuchung der BAEE-spaltenden Wirkung der Kallikreine; auch hier war Pankreaskallikrein am stärksten und Harnkallikrein am schwächsten wirksam.

Ein weiterer Hinweis dafür, daß die Colostrokininogen-Spaltung durch Kallikrein selbst katalysiert wird, bildet die Tatsache, daß die Kallikrein-Inaktivatoren die Colostrokininbildung zu hemmen vermögen. Daß trotz eines größeren Inaktivatorüberschusses eine Restaktivität des Kallikreins gegenüber Colostrokininogen erhalten bleibt, haben wir auch bei der Einwirkung von inaktiviertem Kallikrein auf BAEE als Substrat beobachtet. Bei gleichzeitigem Angebot von Substrat und Inhibitor tritt keine Hemmung der Kininbildung ein. Daraus ist zu schließen, daß die Affinität des Kallikreins zum Colostrokininogen weitaus größer ist als die zum Inhibitor. Es wäre auch denkbar, daß es sich um eine nicht-kompetitive Hemmung handelt und die Orte der Anlagerung des Inhibitors und des Substrates an das Kallikrein verschieden sind, so daß die aktiven Zentren nicht völlig blockiert werden. Die Hemmung der Kininbildung durch BAEE als konkurrierendes Substrat ist zwar gering, aber eindeutig von der BAEE-Konzentration abhängig. Im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen haben wir die Michaelis Konstante des Kallikreins in Bezug auf die BAEE-Spaltung bestimmt und Werte in der Größenordnung von  $10^{-6}$  Mol gefunden<sup>21</sup>. Die Michaelis Konstante für das Colostrokininogen muß demnach um 10er Potenzen kleiner sein. Somit hat das Kininogen eine außerordentlich hohe Affinität für Kallikrein, was im Zusammenhang mit der Frage nach der physiologischen Bedeutung der Kininbildung von besonderer Wichtigkeit ist.

Im Euter der milchgebenden Kuh haben wir große Inhibitormengen für Kallikrein und Kinin festgestellt. Auch nach deren Zerstörung trat in Gegenwart von Kallikrein keine Kininbildung ein. Daraus kann gefolgert werden, daß das Colostrokininogen nicht aus dem Plasma stammt, sondern wie Lactoglobulin,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Casein und  $\alpha$ -Lactalbumin<sup>11</sup> in den Milchdrüsen — wahrscheinlich kurz vor und nach dem Partus — synthetisiert wird.

Die Kininbildung könnte für den kindlichen, aber auch für den mütterlichen Organismus von Bedeutung sein. Nach bisheriger Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen der Kinine wäre in diesem Zusammenhang an eine Erhöhung der Durchblutungsgröße der Brustdrüse und damit an eine Förderung der Milchbildung und -sekretion zu denken, wobei allerdings, wie bei den Speicheldrüsen, durch ein intraglanduläres Enzym das Kinin freigesetzt werden müßte. Beim kindlichen Organismus wäre mit Guth<sup>5</sup> aufgrund der permeabilitäts erhöhenden Wirkung der Kinine eine Förderung der Resorption der Inhaltsstoffe der Milch, möglicherweise insbesondere der Immunkörper, anzunehmen. Allerdings erscheint die Verweildauer des mit Speichel vermischten Colostrums im Mundraum so kurz, daß dort nur ein Bruchteil des Colostrokininogens gespalten werden dürfte. Im Magen wird die Colostrokininbildung durch das nun saure Milieu gehemmt und das schon gebildete Colostrokinin und restliches Colostrokininogen durch Pepsin und weiter im Dünndarm durch das Pankreassekret rasch zerstört.

Eine Colostrokininbildung durch Trypsin kommt physiologischer Weise kaum in Betracht, da aktives Trypsin in fast allen Körpersäften, mit Ausnahme im Pankreassekret, auf eine hohe Konzentration von Antitrypsin trifft. Das gleiche gilt übrigens auch für die Bradykininbildung aus Blutplasma. Trypsin ist ein Enzym mit verhältnismäßig geringer Spezifität, das sowohl Proteine, als auch Ester zu spalten vermag, wobei basische Gruppen erforderlich sind. Nach Rocha e Silva<sup>14</sup> ist Bradykinin über eine Phosphorsäure an ein größeres Eiweißmolekül gebunden und wird durch die Trypsinwirkung an dieser Stelle freigesetzt. Elliott u. Mitarbeiter<sup>2</sup> konnten das abgespaltene Plasmakinin rein isolieren. Es besteht aus Arginin, Phenylalanin, Prolin, Serin und Glycin im Verhältnis 2:2:2:1:1. Die für den enzymatischen Angriff des Trypsins und Kallikreins notwendigen basischen und veresterbaren Gruppen sind also im Plasmakininmolekül gegeben und müssen auch im Colostrokinin vorhanden sein. Ob aber Plasma- und Colostrokinin identisch sind, kann erst anhand des isolierten Colostrokinins entschieden werden.

Unserer technischen Assistentin Fräulein G. Leysath danken wir für fleißige und gewissenhafte Mitarbeit.

#### Zusammenfassung

1. Kallikrein aus Submaxillaris, Harn und Pankreas, ferner Trypsin und Chymotrypsin, nicht aber Pepsin, Papain und Plasmin, setzen aus Colostrum vom Rind eine uterus- und darmaktive blutdrucksenkende Substanz, das sog. Colostrokinin frei. Die Ausbeute an Colostrokinin nimmt bei Verwendung von Harn- und Submaxillarkallikrein, Trypsin und Pankreaskallikrein in der angegebenen Reihenfolge zu. Auch aus Colostrum von Frauen, Hunden und Ziegen kann durch Kallikrein Colostrokinin entwickelt werden.

2. In Rindercolostrum kann mindestens bis zum 6. Tag nach dem Kalben, aus Frauencolostrum bis zum 4. Tag post partum eine Kininbildung nachgewiesen werden.



3. Die Geschwindigkeit der Kininbildung ist temperatur- und  $p_H$ -abhängig; zwischen  $p_H$  7,0 und 9,0 ist sie optimal ( $p_H$ -Wert von Rindercolostrum 6,25).

4. Durch die Kallikrein-Inaktivatoren aus Rinderohrspeicheldrüsen und Rinderlunge, nicht aber durch Sojabohnen-Inhibitor wird die durch Kallikrein katalysierte Colostrokininbildung gehemmt.

5. Diisopropylfluorphosphat ( $10^{-3}$  molar) hebt die blutdrucksenkende und kininbildende Wirkung des Kallikreins vollständig auf.

6. Benzoylargininäthylester vermag als konkurrierendes Substrat die Kininogenspaltung durch Kallikrein zu hemmen.

7. Colostro- und Plasmakinin stimmen in ihren chemischen und pharmakologischen Eigenschaften weitgehend überein. Gleich stark uteruskontrahierende Mengen wirken gleich stark blutdrucksenkend. Gewisse Unterschiede der beiden Stoffe in chemischer und pharmakologischer Hinsicht sind möglicherweise durch Begleitstoffe bedingt.

8. Es werden Verfahren zur Anreicherung von Colostrokinin und Colostrokininogen angegeben.

9. Die physiologische Bedeutung der Colostrokininbildung wird diskutiert.

#### Summary

Kallikrein obtained from submaxillary glands, urine, and pancreas, as well as trypsin and chymotrypsin, liberate colostrokinine from colostrum milk, a substance lowering blood pressure and affecting the uterus and intestines. The formation of colostrokinine through addition of kallikrein is inhibited by diisopropyl-fluorophosphate, benzoyl-arginine-ethylester, as well as by substances inactivating kallikrein; not, however, by soybean trypsin inhibitor. Plasmakinine and colostrokinine are chemically and pharmacologically very closely related.

#### Résumé

La callicréine provenant des sous-maxillaires, de l'urine et du pancréas, en outre la trypsine et la chymotrypsine libèrent dans le colostrum une substance à activité utérine et intestinale, abaissant la pression sanguine: la colostroquinine. Les inhibiteurs de callacréine, mais pas les inhibiteurs de soja, ainsi que le diisopropyl. phosphate de fluor et l'ester d'éthyle benzoyl arginin empêchent cette formation de quinine par la callicréine. La plasmaquinine et la colostroquinine sont presque semblables au point de vue chimique et pharmacologique.

#### Schrifttum

- 1 Armstrong, D., J. B. Jepson, C. A. Keele, and J. W. Stewart, J. Physiol. **135** (1957): 350 — 2 Elliott, D. F., G. P. Lewis and E. W. Horton, Biochem. J. **1959**, Proc. biochem. Soc. 389. Meeting — 3 Gaddum, J. H. and E. W. Horton, Brit. J. Pharmacol. **14**, (1959): 117 — 4 Gomes, F. P., Brit. J. Pharmacol. **10** (1955): 200 — 5 Guth, P. S., Brit. J. Pharmacol. **14**, (1959): 549 — 6 Habermann, E., Naturwiss. **47** (1960): 111 — 7 Hilton, S. M. and G. P. Lewis, J. Physiol. **140** (1958): 532 — 8 Horton, E. W., J. Physiol. **142** (1958): 36 P — 9 ders., ebda. **148** (1959): 267 — 10 Jaques, R. u. M. Schachter, Brit. J. Pharmacol. **9** (1954): 53 — 11 Larson, B. L. and D. C. Gillespie, J. Biol. Chem. **227** (1957): 565 — 12 Lewis, G. P., J. Physiol. **140** (1958): 285 — 13 Rocha e Silva, M. and W. T. Beraldo, Ciencia e Cultura **1** (1949): 32 — 14 Rocha e Silva, M., Polypeptides which Affect Muscles and Blood Vessels. London 1959 — 15 Werle, E., Biochem. Zschr. **287** (1936): 235 — 16 ders., Tag. Dtsch. Physiol.-Chem. Ges., September 1947, ref. in Angew. Chem. **1948**: 51 — 17 Werle, E. u. E. G. Erdös, Arch. exper. Path. Pharmacol. **223** (1954): 234 — 18 Werle, E. u. F. Preisser, Naturwiss. **43**, (1956): 376 — 19 Werle, E., Polypeptides which Affect Smooth Muscles and Blood Vessels. London 1959 — 20 Werle, E. u. B. Kaufmann-Boetsch, Hoppe Seyler's Zschr. physiol. Chem. **319** (1960): 52 — 21 Werle, E. u. I. Trautschold, unveröffentlicht.



**Beiträge:** Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmitteilungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmitteilungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schrifttumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, **Band**, Jahreszahl, Seite. Bei Schrifttumangaben von Büchern folgen auf den Verfassernamen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite. Mit der Übersendung der Niederschrift räumt der Einsender dem Verlag für die Dauer des urheberrechtlichen Schutzes das Recht ein, die photomechanische Vervielfältigung seines Beitrages durch gewerbliche Unternehmen zum innerbetrieblichen Gebrauch zu genehmigen. Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind scharfe photographische Abzüge oder unmittelbar wiedergabefähige Zeichnungen erwünscht, bei denen im Hinblick auf die starke Verkleinerung auf besonders saubere und große Beschriftung zu achten ist. Die Beigabe von Tabellen soll wegen der hohen Satzskosten möglichst eingeschränkt werden.

**Unkosten-Entschädigung:** Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

**Sonderdrucke:** Die Verfasser erhalten gemeinsam 50 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren 50 Sonderdrucken möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

# Theorie

*Neu!*

## des Organismus

**Bios · Psyche · Pathos**

Von Professor

**Dr. med. K. E. ROTHSCUH, Münster/Westf.**

Mit 33 Abb. 330 Seiten. 1959 Ganzleinen DM 48.—

Rothschuh entwickelt ein Bild von der Natur des Menschen aus den Ergebnissen der Erfahrungswissenschaft. Er durchdenkt die drei großen Komplexe: Leben, Seele und Krankheit im Zusammenhang und arbeitet sie als einheitliches wissenschaftliches Gesamthema heraus.



**URBAN & SCHWARZENBERG**



**Neu!**

# Klinische Laboratoriums- diagnostik

Herausgegeben von  
Professor Dr. N. HENNING  
Direktor der Medizinischen  
Universitätsklinik Erlangen.  
Mit 203 Abbildungen und  
9 Farbtafeln. 696 S. 1959.  
Kunststoffeinband DM 68.—

Die Laboratoriumsdiagnostik hat in den letzten 20 Jahren einen derartigen Umfang angenommen, daß sie von einem Einzelnen nicht mehr beherrscht werden kann. Es ist nun ein Laborbuch aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen in Gemeinschaftsarbeit entstanden, in dem jedes Einzelgebiet von einem geschulten Fachmann beschrieben ist.



URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN